Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

Das Verhalten des juxtaglomerulären Granulationsindex der Rattenniere während und nach einer einstündigen kompletten Ischämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Peter Reifferscheid
aus Würzburg

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0094

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

Das Verhalten des juxtaglomerulären Granulationsindex der Rattenniere während und nach einer einstündigen kompletten Ischämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Peter Reifferscheid
aus Würzburg

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Peiffer

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. G. Schubert
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Kaufmann

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	3
Ergebnisse	8
Diskussion	34
Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	56

EINLEITUNG

Die epitheloiden Zellen (e.Z.) in der Wand des vas afferens des Nierenkörperchens enthalten Granula, die von einer Vielzahl von Autoren (GOORMAGHTIGH 1939, NAIRN et al. 1959, PITCOCK et al. 1959, TOBIAN et al. 1959, EDELMAN and HARTROFT 1961, FISHER 1961, CHANDRA et al. 1964, HARTROFT et al. 1964, BROWN et al. 1965, MASSON et al. 1964, SCHAECHTELIN et al. 1966, WARREN et al. 1966, BING et al. 1967) als morphologisches Substrat des Renins angesehen werden. Nach den zahlreichen Untersuchungen, die sich mit der Morphologie des juxtaglomerulären Apparats (e.Z. und GOORMAGHTIGH'sche Zellen - GOORMAGHTIGH 1932) unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen beschäftigt haben, kann als gesichert gelten, daß eine Senkung des renalen Perfusionsdruckes mittels Hämorrhagie (BOHLE und TOMSCHE 1953, HIRASHIMA and TAKAKU 1962, ZIEGLER und GROSS 1964, GROSS, BRUNNER, ZIEGLER 1965, Mc KENZIE et al. 1966) oder Drosselung der Nierenarterie (PRINZMETALL and FRIEDMAN 1936, GOORMAGHTIGH 1939, GOORMAGHTIGH et GRIMSON 1939, DUNIHUE and CANDON 1940, TOBIAN et al. 1959, TURGEON and SOMMERS 1961, DEMOPOULOS and al. 1961, REGOLI et al. 1962, SKINNER, Mc CUBBIN and PAGE 1964, BROWN et al. 1966) eine Stimulierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) zur Folge hat, deren morphologischer Ausdruck eine Zunahme der juxtaglomerulären (j.g.) Granulierung ist. THURAU 1964, 1966 sowie THURAU et al. 1964, 1965 postulierten zusätzlich eine Beteiligung des RAS an der Regulation der glomerulären Filtrationsrate durch die Na-Konzentration im macula-densa-Segment. Steigt im Einzelnephron die Na-Konzentration im frühdistalen Tubulus an - z.B. nach ischämischer Tubulusschädigung (SCHNERMANN, NAGEL und THURAU 1966) - so sistiert die glomeruläre Filtration. Als Ursache der Filtratunterbrechung diskutierten THURAU und SCHNERMANN (1965) eine präglomeruläre Vasokonstriktion, die

sie auf eine lokale Aktivierung des RAS mit Bildung von Angiotensin II in der Wand der afferenten Arteriole zurückführten. Demnach müßte eine ischämische Tubulusschädigung allein, d.h. ohne Veränderung des renalen Perfusionsdruckes zu einer Stimulierung des RAS führen, die morphologisch an einer Änderung der j.g. Granulierung zu erkennen sein müßte.

Wir haben aufgrund dieser Überlegungen die Granulierung der e.Z. im Verlauf und im Anschluß an eine einstündige komplette Ischämie beider Nieren untersucht. Besondere Aufmerksamkeit haben wir dabei dem zeitlichen Verlauf von Granulationsänderungen gewidmet, einmal im Hinblick auf die Frage, ob Beziehungen zu postischämischen Ausscheidungsstörungen bestehen, zum andern, weil Mitteilungen über den Zeitfaktor bei Änderungen der j.g. Granulierung spärlich sind. Schließlich haben wir versucht, da im Gegensatz zu den zahlreichen Untersuchungen des JGA unter den Bedingungen des GOLDBLATT-Versuches (relative Ischämie durch Klammerung einer Nierenarterie - GOLDBLATT et al. 1934) solche bei kompletter Ischämie beider Nierenarterien in der Literatur unseres Wissens bisher nicht mitgeteilt sind, eigene Beobachtungen über quantitative Veränderungen der j.g. Granulierung im Verlauf einer einstündigen kompletten Ischämie beizutragen.

MATERIAL und METHODEN

Die Versuche wurden an 186 jugendlichen Albinoratten (128 weiblichen, 58 männlichen) mit einem mittleren Körpergewicht von 175,9 g (90 - 280g) durchgeführt. Bis zum Versuchsbeginn wurden die Tiere mit einer Standard-Diät (Altromin-R^R) ernährt und erhielten Leitungswasser ad lib.

Eingeteilt in drei Gruppen zu je 62 Tiere wurden die Versuchstiere folgender Vorbehandlung unterzogen:

Gruppe 1
Jedes Tier erhielt 12 Tage lang 2 x 0,05 mg/d ß$^{1-24}$-Corticotropin (Synacthen^R, CIBA); Gesamtdosis pro Tier 1,2 mg. Am 4. und 5. Vorbehandlungstag wurden zusätzlich 2 x 10 mg/d Furosemid (Lasix^R, Farbw. Hoechst) i.p. injiziert.
Das Futter bestand aus einer Na-armen Trockenkost (Na-Gehalt: 0,2 mg/g Trockensubstanz). Als Trinkwasser wurde entmineralisiertes Wasser ad lib. gegeben.

Gruppe 2
Jedem Tier wurde 14 Tage lang 0,001 g/d Desoxycorticosteron-Acetat (Cortiron^R, Schering) s.c. injiziert. Die Tiere erhielten Standard-Diät und 1%-ige NaCl-Lösung als Trinkflüssigkeit ad lib. Die NaCl-Aufnahme, aus dem mittleren Trinkwasserverbrauch errechnet, wurde auf 100 g Körpergewicht einer Ratte bezogen.

Gruppe 3
Keine Vorbehandlung. Die Tiere wurden mit Standard-Diät ernährt und erhielten Leitungswasser in beliebiger Menge als Trinkwasser.

Narkose
Für alle kurzfristigen Eingriffe (bis zu 30 Min.), einschließlich der Nierenentnahme gaben wir Äthernarkose. Für länger dauernde Eingriffe wurde Pentobarbital (Nembutal^R, Deutsche Abbott) in einer Dosis von 0,35 - 0,5 mg/kg Körpergewicht als 0,5%-ige wässrige Lösung i.p. injiziert, bei Bedarf zusätzlich Äther gegeben.

Erzeugung der Ischämie
Etwa 4 cm langer Hautschnitt über den Dornfortsätzen der

Für die freundliche Überlassung von Versuchsmustern danken wir den Firmen CIBA AG, Basel, Farbwerke Hoechst AG, Ffm-Hoechst, Schering,AG, Berlin.

unteren thorakalen und der lumbalen Wirbelkörper. Nach Mobilisierung der Haut nach lateral durchtrennten wir die Muskulatur beiderseits mit Flankenschnitt. Beide Nieren wurden freigelegt, wobei die Eröffnung des Peritoneums nicht immer zu vermeiden war, und zur Ausschaltung der Kapselanastomosen vorsichtig decapsuliert. Nun wurde beiderseits der Nierenhilus mit Arterie, Vene und Ureter mit einer Bulldog-Klemme, deren Branchen zur Schonung des Gewebes mit Ventilgummi überzogen waren, abgeklemmt, zuerst links, dann rechts. Zwischen dem Anlegen der beiden Klemmen lagen max. 30 sec. (Bei den Tieren mit nur 5-minütiger Ischämie wurden beide Klemmen gleichzeitig gesetzt.) Um die Klemmen herum verschlossen wir Peritoneum und Muskulatur provisorisch mit Wundklammern (MICHEL), wobei auf eine möglichst physiologische Lagerung der Nieren geachtet wurde. Über den Klemmen wurde die Haut mit "Kölner Klammern" ebenfalls provisorisch verschlossen. Der Eingriff dauerte insgesamt ca. 5 Min.
Während der Ischämie waren die Tiere zur Vermeidung von Wärmeverlusten unter Heizlampen gelagert und zum Schutze vor Verdunstung mit Zellstoff abgedeckt.
Zur Beendigung der Ischämie wurden die Klemmen an beiden Nieren gleichzeitig abgenommen. Nach Eintritt der Wiederdurchblutung - bereits nach wenigen Sekunden bis Minuten an der zunächst fleckförmigen, dann insgesamt auftretenden ursprünglichen Farbe der Niere zu erkennen - wurde die Wunde schichtweise verschlossen und mit Nobecutan^{R}-Spray antiseptisch abgedeckt. Bei Tieren, die länger als 24 Stunden überleben sollten, instillierten wir zur Peritonitis-Prophylaxe Nebacetin^{R}-Puder in das Wundbett.

Ischämie- bzw. Wiederdurchblutungszeiten:
Ischämie-Zeiten: 5, 30 und 60 Minuten. Je drei Tiere in jeder Versuchsgruppe. Manifestationszeiten nach einstündiger Ischämie: 5, 30 und 120 Minuten; 6, 12 und 24 Stunden; 4 und 7 Tage. Für jede Zeitstufe wurden je drei Tiere jeder Versuchsgruppe angesetzt, für die beiden längsten Zeitstufen (4 und 7 Tage) je vier Tiere jeder Versuchsgruppe.

Für die Ischämie- und Wiederdurchblutungszeiten verwenden wir im folgenden Abkürzungen, in denen die erste (römische) Ziffer die Versuchsgruppe bezeichnet (I = Na-Mangel; II = Na-Belastung; III = Kontrollen); der Buchstabe "J" steht für "Ischämiedauer", der Buchstabe "M" (= Manifestationszeit) für Wiederdurchblutungsdauer nach einstündiger Ischämie; die abschließende Zahl gibt die Dauer der Ischämie bzw. der Wiederdurchblutung (= Manifestation) an (z.B. II J 30' bedeutet: Gruppe 2 (Na-Belastung) 30 Minuten Ischämie).
Ohne vorhergehende Ischämie wurden die Nieren von je sechs Tieren jeder Gruppe zur Kontrolle der Vorbehandlung nach Dekapsulation entnommen (I K, II K und III K).

Nierenentnahme, Fixierung und Färbung
Die Nierenentnahme erfolgte in Äthernarkose durch Flankenschnitt beiderseits. Der Nierenstiel wurde zwischen zwei Klemmen durchtrennt, die Organe wurden sofort in 10%-iges neutrales, gepuffertes Formalin (pH 7) gebracht und hier durch Querschnitte in ca. 4 mm dicke Scheiben zerlegt. Von dem in üblicher Weise in Paraffin eingebetteten Material wurden 5 - 8 µ dicke Schnitte angefertigt und zur fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung der juxtaglomerulären Granula mit Thioflavin T nach JANIGAN (1965) gefärbt.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von OBERLING et HATT (1960) an der Ratte, BARAJAS and LATTA (1963) an der Ratte, BIAVA and WEST (1965) am Menschen, BOHLE und SITTE (1966) am Menschen und an der Maus haben ergeben, daß es sich bei einem Teil der j.g. Granula wahrscheinlich um Lipofuscin handelt. Da dieses Pigment u.a. durch seine Eigenfluoreszenz charakterisiert ist (PEARSE 1961, HENDLEY et al. 1963, HEINZEL 1964) haben wir in Voruntersuchungen ungefärbte Paraffin- und Gefrierschnitte von menschlichen Nieren sowie von Nieren der Ratte und der Maus auf Autofluoreszenz untersucht. Dabei haben wir in Übereinstimmung mit JANIGAN (1965) eigenfluoreszierende j.g. Granula nur in der menschlichen Niere gefunden. Wir haben diese Untersuchungen vergleichend sowohl an jugendlichen (100 g) als auch an älteren Ratten (350 g) unter Einbeziehung unserer Na-Mangeltiere durchgeführt. Nach den Untersuchungen von BIAVA and WEST (1965, 1966) ist eine Unterscheidung der beiden Granulatypen weder mit der PAS- noch mit der MASSON-Trichrom-Färbung nach GOLDNER möglich. Auch mit der BOWIE-Färbung werden beide Typen in gleicher Weise angefärbt. Entsprechende Untersuchung über die Thioflavin-T-Färbung liegen u.W. noch nicht vor.

Für weitere histologische Untersuchungen wurde die Trichromfärbung nach MASSON-GOLDNER angewandt, in Einzelfällen auch die Azan-Färbung und die Färbung nach BOWIE (1935/36) in der Modifikation von PITCOCK and HARTROFT (1958). Teile von Kontrollnieren wurden in Osmiumsäure umfixiert und in Metacrylat eingebettet. Von diesem Material wurden Dünnschnitte (1/2 u) angefertigt und nach MOVAT versilbert.

Bestimmung des juxtaglomerulären Granulationsindex (JGI):
Die Granulierung der epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates wurde mit der semiquantitativen Methode von HARTROFT and HARTROFT (1953) an Thioflavin-T-gefärbten Schnitten fluoreszenzmikroskopisch beurteilt. Als Fluoreszenzanlage benutzten wir ein Leitz Dialux Mikroskop mit einem HBO 200 W Brenner als Lichtquelle, Erregerfilter BG 12, Sperrfilter OG 1 - 2,5 mm. An mindestens 2 Q u e r - schnitten jeder Niere wurden a l l e Glomeruli (im Durchschnitt 875 pro Tier, jedoch nicht unter 600) ausgewertet. Wir bestimmten den JGI für jede Seite getrennt.

Funktionelle Untersuchungen wurden sowohl an Kontrolltieren der drei Versuchsgruppen (I K, II K und III K) durchgeführt als auch an Versuchstieren, deren Nieren nach einstündiger bilateraler Ischämie 24 Stunden lang wiederdurchblutet wurden. Die dazu verwandten insgesamt 63 Tiere verteilten sich nicht ganz gleichmäßig auf die drei Versuchsgruppen.

Elektrolyt-Bestimmungen:
Die Natrium-Konzentration in Serum und Urin wurde flammenphotometrisch mit einem Zeiss Flammenphotometer PF 5 gemessen. Zur Uringewinnung verfuhren wir nach der Methode von ABOUL-KHAIR, CROOKS and Mac GREGOR (1964): bei weiblichen Tieren wurde in kurzer Äthernarkose die Urethra mit einer Naht umstochen und unterbunden; nach ca. 2 Stunden wurde von einem Bauchschnitt aus die Blase punktiert.

Der Hämatokrit wurde mit der Mikromethode nach HAWKSLEY bestimmt. Blutentnahme durch Punktion des retroorbitalen Venengeflechts mit angeschliffenen Kapillaren in leichter Äthernarkose.

Wassergehalt der Niere:
Die decapsulierten Nieren (jeweils beide Nieren eines Tieres) wurden unmittelbar nach Entnahme gewogen (= Frischgewicht), anschließend im Brutschrank bei 60° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (ca. 3 - 4 Wochen lang). Unter Wassergehalt der Niere verstehen wir die Differenz zwischen Frischgewicht und Trockengewicht beider Nieren, ausgedrückt in Prozent des Frischgewichts.

Statistische Methoden:
A Juxtaglomerulärer Granulationsindex: Den statistischen Untersuchungen des JGI lagen als Beobachtungswerte die Mittelwerte des JGI beider Nieren eines jeden Versuchstieres zugrunde. Die Untersuchung wurde in drei Abschnitte gegliedert:

1. Gegenstand des 1. Abschnitts war die Frage, ob die Art der Vorbehandlung einen Einfluß auf die Höhe des JGI hat. t-Test.

2. In Abschnitt 2 wurde mit Hilfe der zweifachen Varianzanalyse die Abhängigkeit des JGI von den Variationsursachen Vorbehandlungsart und Ischämie-Dauer geprüft.

3. Analog wurde in Abschnitt 3 die Abhängigkeit des JGI von den Variationsursachen Vorbehandlungsart und Wiederdurchblutungszeit untersucht.

B Funktionelle Untersuchungen: Hier wurden die Mittelwerte der drei Versuchsgruppen jeweils ohne Ischämie bzw. nach 60' Ischämie und 24 Stunden Wiederdurchblutung bei Gleichheit der Varianzen mit der einfachen Varianzanalyse, andernfalls mit dem Test von KRUSKAL und WALLIS verglichen. Die Mittelwertsdifferenzen wurden im Anschluß an die Varianzanalyse mit dem t-Test, im Anschluß an den Test von KRUSKAL and WALLIS mit dem WELCH-Test auf Signifikanz geprüft. Innerhalb einer Vorbehandlungsart wurden die Mittelwerte der Kontrolltiere (keine Ischämie) mit denen der Versuchstiere (60' I./24 Std. M), soweit die Standardabweichungen keine echten Unterschiede aufwiesen, mit dem t-Test, andernfalls mit dem WELCH-Test verglichen.
Signifikanzniveau für alle durchgeführten statistischen Untersuchungen: $p \leq 0{,}05$.

ERGEBNISSE

Na-Aufnahme und Körpergewicht:
Unter der Behandlung mit DCA tranken die Tiere der Gruppe 2 in 14 Tagen durchschnittlich 890 ml der 1%-igen NaCl-Lösung pro Tier; das entspricht einer NaCl-Gesamtzufuhr von 5,3 g/100g Körpergewicht mit der Trinkflüssigkeit oder etwa 0,8 g/Tier und Tag. Der Na-Gehalt der Nahrung betrug 1,2 g/kg. Der Futterverbrauch wurde nicht gemessen; es fiel jedoch auf, daß die Tiere unter Na-Belastung eher mehr Nahrung aufnahmen als die Kontrollen. Sie hatten am Ende der Vorbehandlungszeit durchschnittlich (n = 30) 58,6 g zugenommen, während die Tiere der Gruppe 1 nach der Behandlung mit ACTH und Lasix bei Na-Mangel-Diät im Durchschnitt (n= 30) 46,0 g an Gewicht verloren hatten.

JGI nach Abschluß der Vorbehandlung:
(Tab. 1 und Abb. 1) Als Durchschnittswert für die normale unbehandelte Ratte fanden wir einen JGI von 29,8 ± 5,3 (III K). Bei Na-Mangel stieg der JGI auf einen Mittelwert von 63,6 ± 8,44 (I K) an; bei Na-Belastung lag er mit 19,2 ± 4,9 (II K) unter dem Normalwert. Die beiden Versuchsgruppen unterscheiden sich von den Kontrollen hinsichtlich des JGI signifikant.

Die Wirkung zeitlich abgestufter kompletter renaler Ischämie auf den JGI:
(Tab. 2 und Abb. 2) Das Verhalten der Indices während der Ischämie ließ trotz unterschiedlicher Absolutwerte in den Schwankungen Ähnlichkeiten zwischen den Gruppen 2 und 3 erkennen. In beiden Gruppen stieg der JGI nach 5' Abklemmung leicht an, lag nach 30' Ischämie am niedrigsten und erreichte nach 60' Ischämie wieder den Ausgangswert, der bei III J 60' erheblich überschritten wurde. Im Unterschied dazu lagen die Indices der Na-Mangel-Gruppe nach Ischämie sämtlich unter dem Ausgangs-

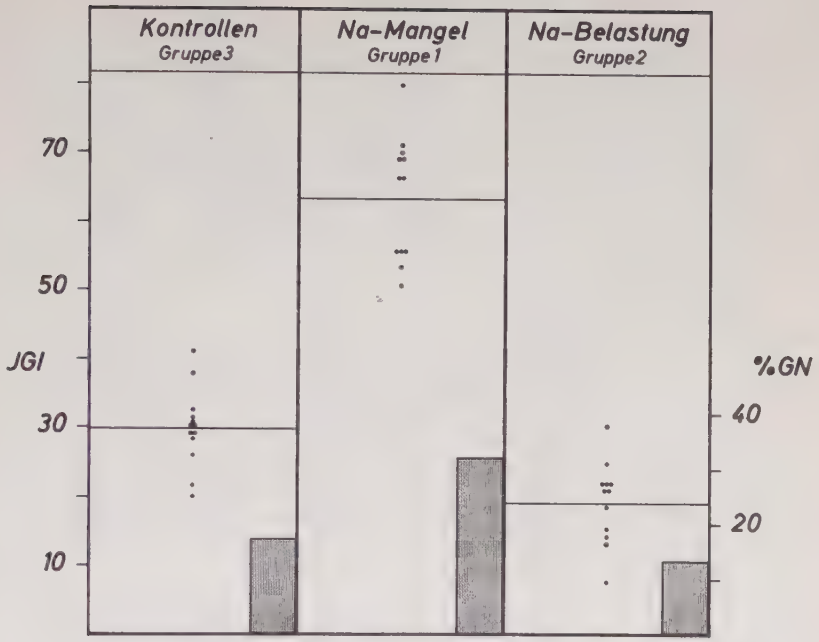

Abb. 1: Juxtaglomerulärer Granulationsindex (links) und Prozentsatz "granulierter Nephren" - % GN (n. FRIEDBERG 1965) (rechts) der Rattenniere nach 2-wöchiger Vorbehandlung mit dem Ziel eines Natrium-Mangels (Na-arme Diät, 2 x 10 mg/kg Körpergewicht Furosemid, 2 x 0,05 mg/d ACTH), einer Natrium-Belastung (1%-ige NaCl-Lsg. als Trinkflüssigkeit und 1 mg/d DCA s.c.). Kontrollgruppe 3 ohne Vorbehandlung. Ein Punkt steht für den JGI einer Niere (ausgezählt an mindestens 300 Glomeruli), die ausgezogenen Linien geben den Mittelwert der Indices einer Gruppe an.
Der JGI beider Versuchsgruppen unterscheidet sich signifikant von dem der Kontrollgruppe.

Tabelle 1

Ergebnis der Vorbehandlung (= Ausgangswerte)
(ausgezählt an 16 569 Glomeruli von 18 Ratten)

Gruppe 1 (Na-Mangel)

Tier-Nr.	Geschl.	Gew.*	JGI links	JGI rechts	Mittelwert bd.Nieren (gezählte Glom./Tier)	
Z 36	w	110	70,0	80,1	75,0	(852)
Z 37	m	90	53,3	55,8	54,5	(820)
Z 38	w	90	66,2	66,5	66,3	(988)
Z 39	w	70	55,7	50,7	53,2	(784)
Z 40	w	105	69,0	68,8	68,9	(934)
Z 41	m	-	71,1	55,7	63,4	(888)

I K
63,6 ± 8,44
(5266)

Gruppe 2 (Na-Belastung)

Y 40	m	230	30,3	18,5	24,4	(910)
Y 41	w	240	22,0	20,8	21,4	(780)
Y 42	w	230	22,0	15,2	18,6	(817)
Y 43	w	225	24,7	20,6	22,7	(1016)
Y 44	w	240	21,7	14,1	18,1	(942)
Y 46	m	235	13,1	7,5	10,3	(1002)

II K
19,2 ± 4,99
(5467)

Gruppe 3 (Kontrollen)

Tier-Nr.	Geschl.	Gew.*	JGI links	JGI rechts	Mittelwert bd.Nieren (gezählte Glom./Tier)
X 50	w	185	21,7	29,0	25,3 (1018)
X 51	w	195	20,0	29,3	24,6 (946)
X 52	w	175	37,8	41,1	39,4 (994)
X 53	w	175	32,4	25,7	29,1 (970)
X 54	w	175	28,7	30,2	29,4 (1019)
X 55	w	195	31,3	30,7	31,0 (889)

III K (=Normalwert)
29,8 ± 5,31
(5836)

* Körpergewicht bei Ischämie-Op.

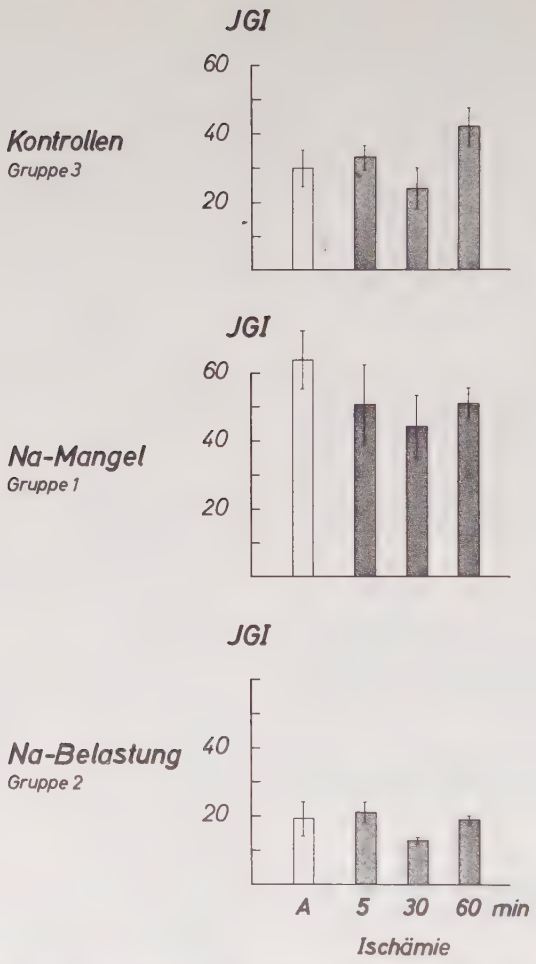

Abb. 2: Juxtaglomerulärer Granulationsindex bei Ratten im Verlauf einer einstündigen kompletten Ischämie beider Nieren. Abszisse: Ischämie-Dauer, Ordinate: JGI.
A: Ausgangswert nach 2-wöchiger Vorbehandlung mit dem Ziel eines Natrium-Mangels (Na-arme Diät, 2x 10 mg/kg Körpergewicht Furosemid, 2 x 0,05 mg/d ACTH i.p. - Gruppe 1) (Mitte), bzw. einer Natrium-Belastung (1%-ige NaCl-Lsg. als Trinkflüssigkeit und 1 mg/d DCA s.c. - Gruppe 2) (unten).
Der A-Wert der Kontrollgruppe 3 (oben) entspricht dem Normalwert.

Tabelle 2

Der juxtaglomeruläre Granulationsindex (JGI) bei zeitlich abgestufter bilateraler Ischämie o h n e Wiederdurchblutung
(ausgezählt an 22 729 Glomeruli von 27 Ratten)

Gruppe 1 (Na-Mangel)

Tier-Nr.	Geschl.	Gew.*	JGI links	JGI rechts	Mittelwert bd.Nieren (gezählte Glom./Tier)	
Z 21	m	75	48,1	52,7	50,45 (1087)	I J 5'
Z 22	w	100	63,8	61,1	62,47 (807)	50,56 ± 11,73
Z 23	w	75	39,5	38,5	39,01 (884)	(2778)
Z 33	m	120	62,6	46,5	54,62 (622)	I J 30'
Z 34	w	130	42,9	36,5	39,75 (759)	44,15 ± 9,10
Z 35	w	120	32,0	44,1	38,08 (733)	(2114)
Z 24	w	85	50,0	40,6	45,32 (708)	I J 60'
Z 25	m	90	45,6	61,9	53,79 (838)	50,78 ± 4,73
Z 26	m	90	50,5	55,8	53,23 (749)	(2295)

Gruppe 2 (Na-Belastung)

Tier-Nr.	Geschl.	Gew.*	JGI links	JGI rechts	Mittelwert bd.Nieren (gezählte Glom./Tier)	
Y 21	m	220	20,0	22,8	21,40 (930)	II J 5'
Y 22	w	180	27,9	20,8	24,36 (933)	21,26 ± 3,16
Y 23	m	200	22,7	13,2	18,03 (892)	(2755)
Y 33	w	190	13,6	13,1	13,39 (858)	II J 30'
Y 34	w	230	11,5	12,0	11,79 (807)	12,97 ± 1,03
Y 35	m	240	12,6	14,8	13,72 (802)	(2467)
Y 24	m	180	21,1	18,9	20,06 (754)	II J 60'
Y 25	w	180	15,1	20,1	17,68 (861)	19,10 ± 1,25
Y 26	w	190	22,9	16,1	19,56 (704)	(2319)

Gruppe 3 (Kontrollen)

Tier-Nr.	Geschl.	Gew.*	JGl links	JGI rechts	Mittelwert bd.Nieren (gezählte Glom./Tier)	
X 16	w	240	34,3	31,5	32,90 (1067)	III J 5'
X 17	m	230	36,1	37,6	36,89 (1054)	33,14 ± 3,63
X 18		270	30,0	29,2	29,64 (997)	(3118)
X 22	w	230	33,0	25,2	29,14 (785)	III J 30'
X 23	w	200	21,6	27,4	24,53 (812)	23,68 ± 5,92
X 24	w	210	17,3	17,4	17,39 (874)	(2471)
X 19	m	280	43,9	48,5	46,28 (786)	III J 60'
X 20	m	280	48,5	38,0	43,31 (780)	41,69 ± 5,57
X 21	w	200	37,1	33,8	35,49 (846)	(2412)

wert (I K), stimmten jedoch - mit Ausnahme von I J 5' - im Verlauf mit den beiden anderen Gruppen überein. Die statistische Auswertung dieser Ergebnisse (Varianzanalyse I) zeigt, daß sowohl die Vorbehandlungsart als auch die Ischämiedauer als Variationsursachen anzunehmen sind. Darüberhinaus bestehen Wechselwirkungen ($0{,}01 \leq p \leq 0{,}05$) zwischen den beiden Faktoren Vorbehandlungsart und Ischämiedauer, die bereits aus Tab. 2 zu ersehen sind: II J 5' und III J 5' liegen über den jeweiligen Ausgangswerten (II K bzw. III K), I J 5' liegt darunter. Prüft man die Mittelwertsdifferenzen auf Signifikanz, so ergeben sich innerhalb der drei Gruppen folgende Unterschiede: In Gruppe 1 liegen die Mittelwerte aller Ischämie-Zeiten signifikant unter dem Ausgangswert (I K), unterscheiden sich jedoch untereinander in unserem Material nicht signifikant, d.h. bei Na-Mangel hat eine gleichzeitige Ischämie eine Abnahme des JGI zur Folge. Die Mittelwerte der Gruppe 2 unterscheiden sich in unserem Material weder vom Ausgangswert (II K) noch untereinander signifikant. Wir schließen daraus, daß unter Na-Belastung die Ischämie den JGI nicht beeinflußt. Bei der Gruppe 3 liegen die Mittelwerte von III J 5' und III J 60' signifikant über dem Ausgangswert (III K), d.h. eine einstündige bilaterale komplette Ischämie führt bei der nicht vorbehandelten Ratte zu einem Anstieg der j.g. Granulierung.

Die Wirkung der postischämischen Wiederdurchblutungszeit auf den JGI:

(Tab. 3 und Abb. 3) Im Verlauf der Wiederdurchblutung nach einstündiger Ischämie zeigte sich bei den Kontrollen eine deutliche Tendenz zur Hypergranulierung der e.Z. Der Mittelwert aller Zeitstufen innerhalb dieser Gruppe (Zeilenmittelwert), der für die Ischämie 32,8 betrug, stieg während der Wiederdurchblutung auf 40,1 und lag damit deutlich über dem Normalwert 29,8 (III K). Die höchsten Werte in dieser Gruppe erreichte der JGI bei I M 30', I M 6^h und I M 4^d; auf den dazwischen liegenden Zeitstufen lagen die Werte niedriger, jedoch zu keinem Zeitpunkt unter dem Normalwert.

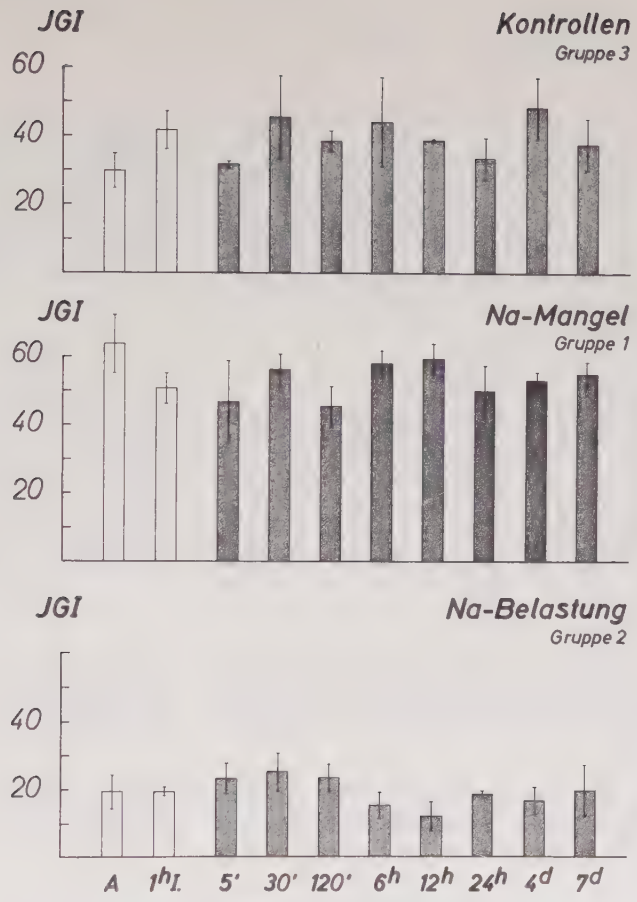

Abb. 3: Juxtaglomerulärer Granulationsindex der Rattenniere während der Wiederdurchblutung nach einstündiger kompletter Ischämie beider Nieren.
Abszisse: Wiederdurchblutungszeit, Ordinate: JGI.
A: Ausgangswert nach 2-wöchiger Vorbehandlung mit dem Ziel eines Natrium-Mangels (Na-arme Diät, 2 x 10 mg/kg Körpergewicht Furosemid, 2 x 0,05 mg/d ACTH i.p. - Gruppe 1) (Mitte), bzw. einer Natrium-Belastung (1%-ige NaCl-Lsg. als Trinkflüssigkeit und 1 mg/d DCA s.c. - Gruppe 2) (unten).
Der A-Wert der Kontrollgruppe 3 (oben) entspricht dem Normalwert.
1^{h}I. gibt den JGI nach einstündiger kompletter Ischämie beider Nieren an.

Tabelle 3

Der juxtaglomeruläre Granulationsindex (JGI) nach einstündiger bilateraler Ischämie und verschiedenen Wiederdurchblutungszeiten (ausgezählt an 68 349 Glomeruli von 78 Ratten)

Gruppe 1 (Na-Mangel)

Tier-Nr.	Geschl.	Gew.*	JGI links	JGI rechts	Mittelwert bd.Nieren (gezählte Glom./Tier)	
Z 27	w	105	54,4	59,7	57,12 (881)	I M 5'
Z 28	m	90	26,8	40,0	33,42 (845)	46,52 ± 12,04
Z 29	w	95	46,6	51,4	49,04 (854)	(2580)
Z 30	m	105	56,4	65,9	61,18 (871)	I M 30'
Z 31	m	95	54,5	59,9	53,25 (908)	55,90 ± 4,56
Z 32	m	100	47,6	58,9	53,29 (881)	(2660)
Z 15	m	110	40,9	40,0	40,46 (897)	I M 120'
Z 16	w	120	60,2	43,9	52,07 (827)	45,19 ± 6,09
Z 17	m	120	42,5	43,5	43,04 (877)	(2601)
Z 1	w	110	52,6	56,9	54,80 (810)	I M 6^h
Z 2	w	120	56,6	55,3	55,98 (818)	57,76 ± 4,15
Z 3	m	110	64,2	60,8	62,51 (904)	(2532)

Tier-Nr.	Geschl.	Gew.*	JGI links	JGI rechts	Mittelwert bd.Nieren (gezählte Glom./Tier)	
Z 4	m	90	61,9	47,4	54,69 (689)	I M 12^h
Z 5	m	95	61,8	55,7	58,83 (861)	59,19 ± 4,69
Z 6	m	130	67,0	61,1	64,06 (897)	(2447)
Z 18	w	120	58,1	53,9	56,04 (821)	I M 24^h
Z 19	m	100	39,9	42,3	41,11 (883)	49,79 ± 7,35
Z 20	m	105	59,2	45,2	52,23 (923)	(2627)
Z 7	m	130	53,8	59,1	56,51 (912)	I M 4^d
Z 8	m	110	52,1	50,6	51,39 (881)	52,81 ± 2,99
Z 9	w	125	56,0	49,5	52,76 (968)	(3739)
Z 10	m	110	47,9	53,2	50,59 (978)	
Z 43	w	110	57,8	43,6	50,74 (954)	I M 7^d
Z 44	w	110	58,2	60,0	59,16 (785)	54,84 ± 4,21
Z 46	w	100	55,8	53,0	54,42 (886)	(3470)
Z 47	w	115	57,3	52,7	55,05 (845)	

Gruppe 2 (Na-Belastung)

Tier-Nr.	Geschl.	Gew.*	JGI links	JGI rechts	Mittelwert bd.Nieren (gezählte Glom./Tier)	
Y 27	m	210	17,7	17,0	17,40 (844)	II M 5'
Y 28	w	170	24,4	25,3	24,88 (952)	22,72 ± 4,64
Y 29	m	210	28,1	23,6	25,90 (1009)	(2805)
Y 30	w	240	28,2	27,6	27,95 (894)	II M 30'
Y 31	w	230	29,0	28,4	28,76 (932)	24,82 ± 6,12
Y 32	w	240	20,4	15,1	17,77 (852)	(2678)
Y 15	w	210	39,0	24,4	27,26 (1026)	II M 120'
Y 16	w	210	25,4	20,4	22,90 (950)	23,01 ± 4,19
Y 17	w	180	21,0	16,6	18,87 (1075)	(3051)
Y 1	w	230	16,4	18,0	17,24 (897)	II M 6^{h}
Y 2	w	235	13,5	6,6	10,12 (1033)	14,59 ± 3,89
Y 3	w	230	17,2	15,5	16,41 (807)	(2737)

Tier-Nr.	Geschl.	Gew.*	JGI links	JGI rechts	Mittelwert bd.Nieren (gezählte Glom./Tier)	
Y 4	w	200	19,5	13,8	16,66 (704)	II M 12^h
Y 5	w	210	7,5	10,4	8,97 (917)	11,70 ± 4,30
Y 6	w	180	14,7	4,2	9,48 (968)	(2589)
Y 18	w	210	20,4	13,6	17,07 (918)	II M 24^h
Y 19	m	240	17,3	21,1	19,24 (906)	17,89 ± 1,17
Y 20	w	220	16,1	18,6	17,36 (777)	(2601)
Y 11	w	220	20,5	18,7	19,63 (706)	II M 4^d
Y 12	w	240	19,1	13,1	16,15 (846)	16,01 ± 1,74
Y 13	w	210	20,7	15,5	18,17 (894)	(3337)
Y 14	m	210	13,0	7,2	10,12 (891)	
Y 36	w	240	33,3	20,1	26,75 (840)	II M 7^d
Y 37	m	190	21,8	25,7	23,77 (874)	18,86 ± 6,93
Y 38	w	230	10,2	10,0	10,13 (909)	(3335)
Y 48	w	210	16,6	12,9	14,79 (712)	

Gruppe 3 (Kontrollen)

Tier-Nr.	Geschl.	Gew.*	JGI links	JGI rechts	Mittelwert bd.Nieren (gezählte Glom./Tier)	
X 31	w	240	37,3	24,7	31,02 (927)	III M 5'
X 32	w	260	35,0	29,8	32,47 (1105)	31,48 ± 0,85
X 33	w	230	39,6	22,2	30,96 (948)	(2980)
X 35	w	170	32,1	32,9	32,54 (1082)	III M 30'
X 304	m	210	44,7	50,7	47,75 (829)	45,39 ± 11,85
X 305	m	170	57,1	54,6	55,90 (971)	(2882)
X 37	w	180	45,0	37,4	41,22 (934)	III M 120'
X 38	w	220	29,2	40,3	34,82 (792)	38,43 ± 3,27
X 39	w	230	33,7	44,7	39,26 (938)	(2664)
X 25	w	260	38,4	24,1	31,31 (1043)	III M 6^h
X 306	m	230	51,8	62,5	57,19 (959)	43,97 ± 12,94
X 27	w	190	40,4	46,4	43,43 (821)	(2823)

Tier-Nr.	Geschl.	Gew.*	JGI links	JGI rechts	Mittelwert bd.Nieren (gezählte Glom./Tier)	
X 10	m	260	36,2	39,3	37,79 (827)	III M 12^h
X 11	m	230	37,0	40,9	39,00 (751)	38,43 ± 0,60
X 12	m	260	41,1	35,8	38,50 (771)	(2349)
X 13	m	270	37,0	17,4	27,24 (783)	III M 24^h
X 14	m	270	40,3	38,0	39,20 (734)	33,08 ± 5,98
X 15	m	260	34,4	31,1	32,80 (761)	(2278)
X 45	w	210	61,2	42,9	52,11 (681)	
X 46	w	170	67,2	50,8	59,04 (772)	III M 4^d
X 47	w	185	43,6	35,7	39,70 (824)	47,88 ± 9,27
X 48	w	240	44,4	36,9	40,68 (869)	(3146)
X 2	m	240	46,1	38,1	42,13 (735)	
X 3	m	240	33,2	29,9	31,60 (1005)	III M 7^d
X 4	m	260	20,2	38,7	29,47 (951)	37,11 ± 7,16
X 41	w	200	48,2	42,2	45,27 (747)	(3438)

In der Na-Mangel-Gruppe stellten wir beim Vergleich der Zeilenmittelwerte keine wesentliche Erhöhung des JGI im Verlauf der Wiederdurchblutung fest (Zeilenmittelwert der Wiederdurchblutungszeit 52,8 gegenüber 48,5 während der Ischämie). Nur vereinzelt näherten sich die Indices dem Ausgangswert 63,6 (I K) (vgl. Tab. 3: Z 30, Z 3, Z 5, Z 6, Z 44), den der Zeilenmittelwert jedoch weit unterschritt. Auffallend war, daß die höchsten Indices in der Na-Mangel-Gruppe etwa nach den gleichen Wiederdurchblutungszeiten erreicht wurden wie bei den Kontrollen (vgl. o. Gruppe 3): bei I M 30', I M 6^{h} und I M 12^{h}.

Wenig ausgeprägt waren die postischämischen Schwankungen der j.g. Granulierung unter Na-Belastung (Gruppe 2). Der Zeilenmittelwert der Wiederdurchblutungszeiten (18,6) lag zwischen dem der Ischämie (17,7) und dem Ausgangswert (19,2; II K). Ein leichter Anstieg des JGI nach 30' Manifestation (II M 30') stimmte mit den beiden anderen Gruppen überein. 6 bzw. 12 Stunden nach Eintritt der Wiederdurchblutung hatte die Degranulierung jedoch ein solches Ausmaß angenommen, daß mit 11,7 (II M 12^{h}) der niedrigste Index erreicht wurde, den wir bei unseren Versuchen überhaupt beobachten konnten, was vor allem im Hinblick auf gleichzeitig auftretende morphologische Veränderungen der Macula densa hervorzuheben ist. Gegen Ende unserer Beobachtungszeit gelangte der JGI auch bei dieser Gruppe wieder in den Bereich des Ausgangswertes.

Bei der statistischen Untersuchung dieser Ergebnisse (Varianzanalyse II) findet man die Art der Vorbehandlung auch hier als Variationsursache gesichert. Über den Einfluß der Wiederdurchblutungszeit ist bei einer errechneten Irrtumswahrscheinlichkeit von $0{,}05 \leq p \leq 0{,}10$ keine Aussage möglich. Es bestehen jedoch auch hier wieder Wechselwirkungen zwischen den beiden Faktoren Vorbehandlungsart und Wiederdurchblutungszeit ($0{,}01 \leq p \leq 0{,}05$). Demnach hängt es von der Art der Vorbehandlung ab, ob und wie die Wiederdurchblutungszeit auf den JGI wirkt.

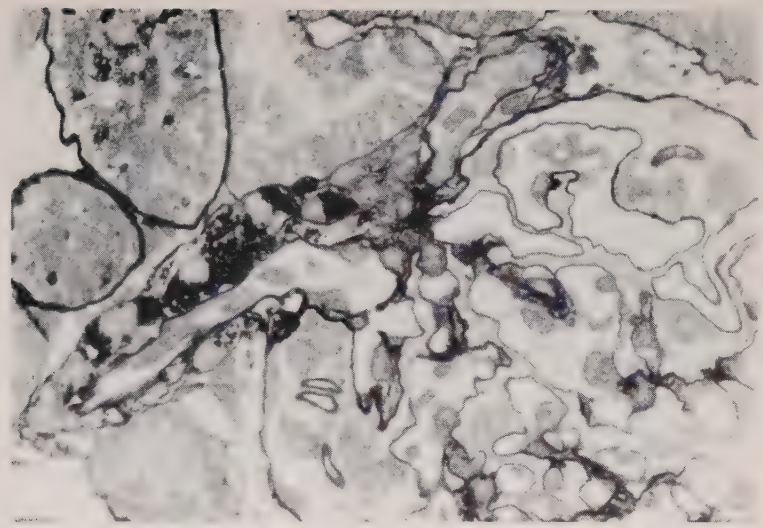

Abb. 4: Rattenniere (X 51 - Gruppe 3 - ohne Vorbehandlung)
Gefäßpol des Glomerulus mit granulierten epitheloiden Zellen in der Wand des vas afferens (links), Macula densa (oben) und vas efferens (oben rechts).
Versilberung nach MOVAT; Vergrößerung: Apochromat 100 Oel.

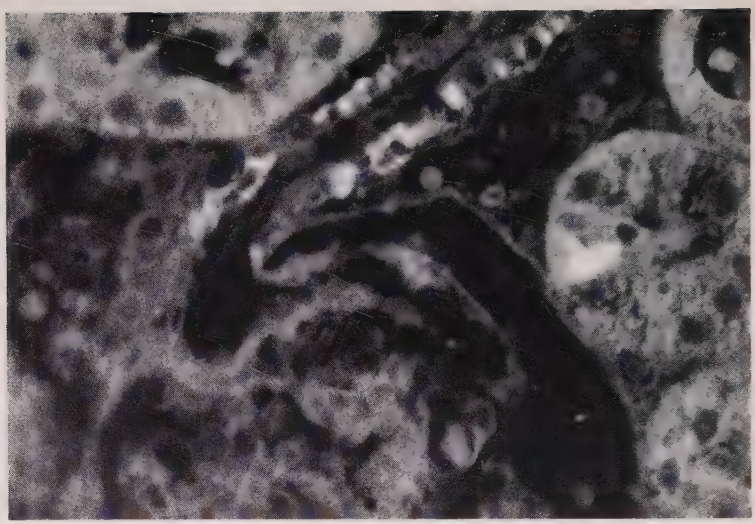

Abb. 5: Rattenniere (Z 32 - Gruppe 1 - 14-tägiger Na-Mangel, Furosemid, ACTH): Fluoreszierende Granula in zahlreichen epitheloiden Zellen der Wand des vas afferens.
Färbung: Thioflavin-T; Vergrößerung: Apochromat 25.

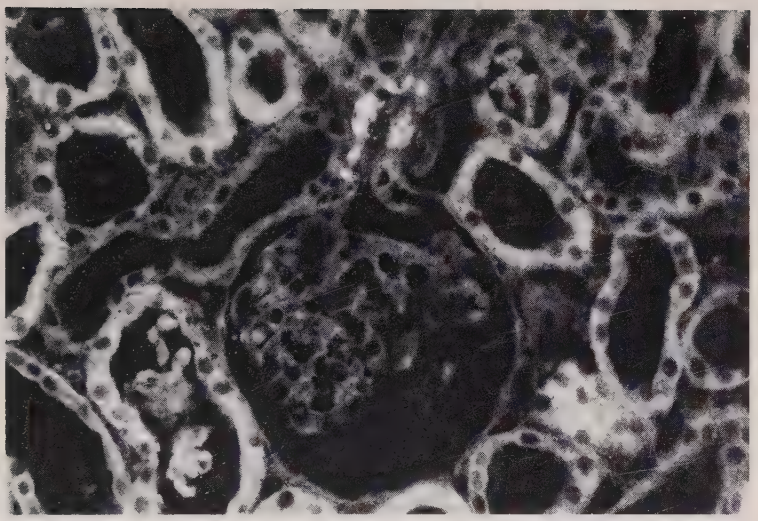

Abb. 6: Rattenniere (X 46 - Gruppe 3 - Kontrollen) Gefäßpol des Glomerulus mit Macula densa und fluoreszierenden Granula in den epitheloiden Zellen des vas afferens. Weitgestellte Harnkanälchen nach temporärer Ischämie und 4-tägiger Wiederdurchblutung.
Färbung: Thioflavin-T; Vergrößerung: Apochromat 25.

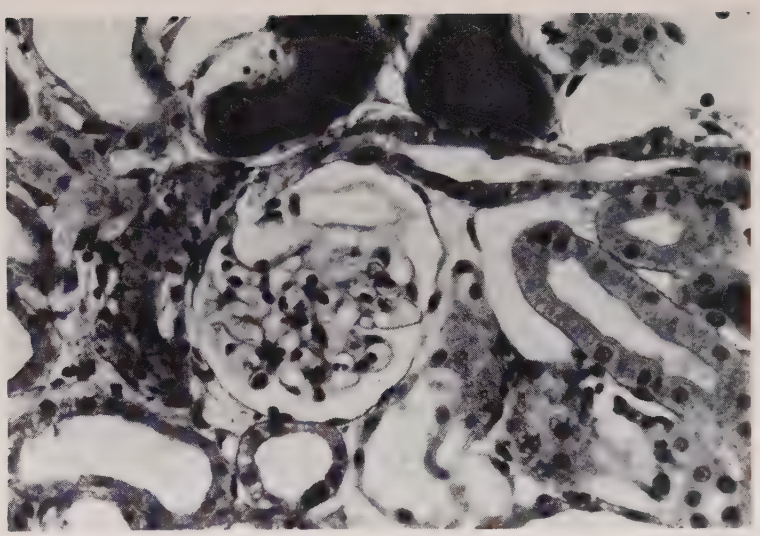

Abb. 7: Rattenniere (Y 13 - Gruppe 2 - Na-Belastung mit 1%-iger NaCl-Lsg. als Trinkflüssigkeit und DCA). Ausgedehnte herdförmige Plasmainsudation der Wand einer vas afferens nach einstündiger Ischämie und 4-tägiger Wiederdurchblutung. Weitgestellte Harnkanälchen. Hyaline Zylinder in distalen Tubuli.
Färbung: PAS; Vergrößerung: Apochromat 40 Oel.

Weitere morphologische Beobachtungen am JGA (Abb. 4)
Die Morphologie des JGA ist - zumal für die Ratte - so eingehend untersucht und beschrieben worden (HARTROFT 1953, 1963, 1966; BOHLE 1959; BOHLE und SITTE 1966; OBERLING et HATT 1960; BING 1964; FAARUP 1964; BUCHER et RIEDEL 1965), daß wir uns auf die Darstellung einiger Beobachtungen beschränken können, die uns bemerkenswert erscheinen.

Die Granula der e.Z. in der Wand des vas afferens der Ratte zeigen weder im ungefärbten Paraffinschnitt noch im Gefrierschnitt - auch nicht nach Behandlung mit Kalium-metabisulfit- mit keiner der üblichen Filterkombinationen eine Eigenfluoreszenz. Sie verhalten sich damit ähnlich den Granula in den e.Z. der Maus, unterscheiden sich jedoch von den entsprechenden Strukturen beim Menschen, dessen e.Z. feine Granula mit positiver Eigenfluoreszenz enthalten. Im Einzelnen zeigte der JGA bei den drei Versuchsgruppen folgende Besonderheiten:

Gruppe 1 (Na-Mangel)
Am Ende der Vorbehandlung zählten wir von 5266 Glomeruli 1697 Gefäßpole mit granulierten e.Z. (= 32,2 % "granulierte Nephren" (% GN) nach FRIEDBERG 1965, vgl. Abb. 1). Auffällig war, daß viele der von Granula umgebenen Zellkerne von I K mit Thioflavin-T nicht anfärbbar waren und im Fluoreszenzpräparat entsprechend tiefschwarz aussahen. Auch im Dünnschnitt nahmen solche Kerne keine Farbe an und erschienen weniger dicht, ein Befund, der in den Nieren normaler Tiere nur selten zu erheben war.

Gruppe 2 (Na-Belastung)
Bei 731 von 5467 Glomeruli waren granulierte e.Z. im histologischen Schnitt getroffen (= 13,7 % GN). Bei II M 4^d und II M 7^d zeigten darüber hinaus neben den größeren Gefäßen auch die vasa afferentia deutliche Gefäßveränderungen mit Wandinsudationen und vacuoliger Degeneration, wie sie von CAIN und FAZEKAS (1963) beschrieben wurden.

Gruppe 3 (Kontrollen)
Bei 1009 von 5836 Glomeruli fanden sich granulierte e. Z. (= 17,2 % GN).

Macula densa
Im Bereich der Macula densa erscheint am Dünnschnitt (Versilberung nach MOVAT) die Basalmembran dünner als die des proximalen Tubulus und in mehrere Lagen aufgesplittert. Die im Schnittpräparat als Fasern erscheinenden Anteile der Basalmembran traten - übereinstimmend mit gleichartigen Beobachtungen von OBERLING und HATT (1960), BUCHER und RIEDEL (1965), BOHLE und SITTE (1966) in enge Beziehungen zu den GOORMAGHTIGH'schen Zellen. Die Kontinuität der Basalmembran konnten wir an unserem Material nicht immer sicher beurteilen. Eine Unterbrechung der Kontinuität im Sinne von McMANUS (1947), OBERLING und HATT (1960) und anderen war nicht auszuschließen.

Besonders auffällige Veränderungen beobachteten wir im Tubulusepithel der Macula densa der Gruppe II M 6^h (Abb. 8 und Abb. 9). Das Cytoplasma dieser Zellen enthielt runde, scharf begrenzte, hyaline Bläschen, deren Größe nicht selten die des Zellkerns übertraf und die sowohl einzeln als auch zu mehreren in einer Zelle vorkamen. Die Bläschen waren meist in der apikalen und in der intermediären Region der Zelle lokalisiert und konnten bei zentraler Lage den Zellkern einbuchten. In der PAS - und in der Thioflavin-T-Färbung verhielten sie sich wie die stets gleichzeitig anzutreffenden hyalinen Tropfen des proximalen Tubulus: sie waren PAS-positiv und zeigten eine intensive Fluoreszenz nach Thioflavin-T-Färbung bei fehlender Eigenfluoreszenz.

In der Trichromfärbung nach GOLDNER variierte sowohl die Intensität ihrer Färbbarkeit als auch die Farbe selbst; zwischen dunkelorangerot über blaßgelb kamen alle Übergangstöne bis schmutziggrauweiß vor. Im Unterschied dazu war die

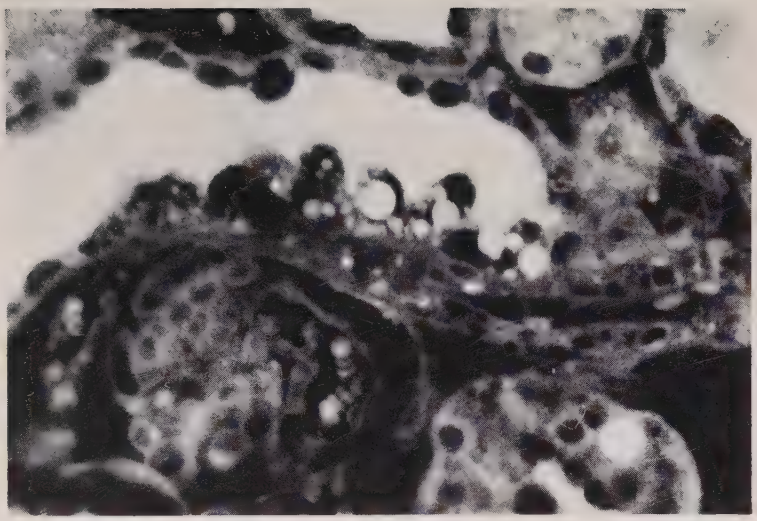

Abb. 8: Rattenniere (Y 2 - Gruppe 2 - Na-Belastung mit 1%-iger NaCl-Lsg. als Trinkflüssigkeit und DCA)
Gefäßpol des Glomerulum mit einzelnen fluoreszierenden Granula in den epitheloiden Zellen der Wand des vas afferens und unterschiedlich großen, fluoreszierenden hyalinen Tropfen in den Zellen der Macula densa nach temporärer Ischämie und 6-stündiger Wiederdurchblutung.
Färbung: Thioflavin-T; Vergrößerung: Apochromat 25.

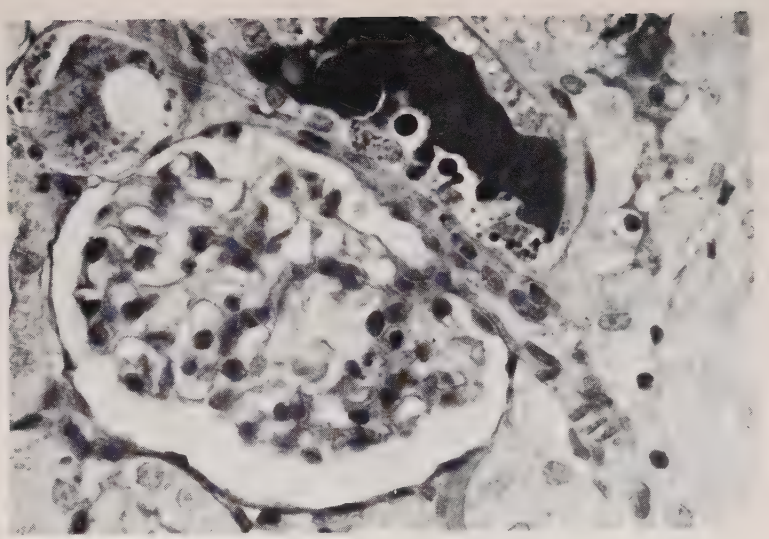

Abb. 9: Rattenniere (Y 2 - Gruppe 2 - Na-Belastung mit 1%-iger NaCl-Lsg. als Trinkflüssigkeit und DCA)
Unterschiedlich große hyaline Tropfen in den Macula-densa-Zellen nach temporärer Ischämie und 6-stündiger Wiederdurchblutung.
Färbung: GOLDNER Trichrom; Vergrößerung: Apochromat 25.

Farbe der hyalinen Tropfen des proximalen Tubulus regelmäßig dunkelrot.

Diese Veränderungen traten fast ausschließlich in solchen Zellen des Mittelstückes auf, die unmittelbar an einen Gefäßpol, insbesondere an ein vas afferens grenzten, unabhängig davon, ob an dieser Stelle die typische macula-densa-Struktur mit dichtstehenden ovalen Zellkernen ausgebildet war oder nicht.
Sie fanden sich in der Gruppe 2 (Na-Belastung) am häufigsten nach 6 und 12 Stunden postischämischer Wiederdurchblutung, waren jedoch auch bei II M 24^h und II M 4^d noch vereinzelt nachzuweisen. Nach 7-tägiger Wiederdurchblutung (II M 7^d) hatten sich diese Veränderungen vollkommen zurückgebildet.

Bei den betroffenen Zellen beobachteten wir als weiteren charakteristischen Befund eine Aufhellung des apicalen Zellabschnitts, der, verglichen mit den intermediären und basalen Zellabschnitten, optisch leer wirkte. Andere Zellen dieser Region zeigten nur perinukleäre hydropische Veränderungen. Nicht selten fanden sich auch ödematöse Aufquellungen ganzer Zellen, die zusammen mit den beschriebenen Bläschen zu bisweilen grotesken Auftreibungen des distalen Tubulusepithels in das Tubuluslumen hinein im Bereich des Gefäßpols (s. Abb. 8 und 9) führten. Dagegen war das Epithel der dem Gefäßpol gegenüberliegenden Zirkumferenz dieses Tubulusabschnittes, abgesehen von einer gewissen Verschmälerung, in der Regel unauffällig. Das Tubuluslumen im Bereich der Macula densa war eher weit gestellt, der Tubulusinhalt zeigte in der Thioflavin-T-Färbung meist eine intensive Fluoreszenz. In der Trichromfärbung nach GOLDNER fiel außerdem eine hyaline Verquellung der Media der Vasa afferentia auf, die jedoch bei allen Natrium-belasteten Tieren zu beobachten war, und sich nicht auf die Vasa afferentia beschränkte.

Wir haben versucht, diese Befunde (intraepitheliale Bläschen und Protoplasmaödem an der Macula densa bei Natriumbelastung nach 6- und 12-stündiger postischämischer Wiederdurchblutung) zu reproduzieren und dazu 7 weitere Ratten der gleichen Behandlung unterzogen: Vorbehandlung wie Gruppe 2, 1 Stunde Ischämie, 12 Stunden Wiederdurchblutung. Dabei bestätigte sich, daß die genannten Veränderungen an der Macula densa immer dann auftreten, wenn im proximalen Tubulus hyaline Tropfen vorkommen. Es muß jedoch betont werden, daß nicht alle Nieren, bei denen hyaline Tropfen im Hauptstückepithel beobachtet werden, auch den beschriebenen Befund an der Macula densa zeigten. Insgesamt waren die Veränderungen bei 10 Tieren zu finden. Um das Ausmaß der Macula densa-Veränderungen quantitativ zu erfassen, haben wir bei 7 Tieren die Macula densa ausgezählt und auf die Zahl der im Schnitt getroffenen Glomeruli bezogen: Bei 5845 Glomeruli war die Macula densa 1112 mal (= 19,02 %) getroffen, davon zeigten 668 (= 60,07 %) die beschriebenen Veränderungen. Bemerkenswert erscheint uns ferner, daß diese Veränderungen mit dem Auftreten der niedrigsten JGI zeitlich zusammenfielen.

Ähnliche Befunde waren innerhalb der Gruppe 1 in keinem Fall zu beobachten und in Gruppe 3 nur bei einzelnen Tieren von III M 120' (X 37), III M 6^h (X 28) und III M 24^h (X 13), die jedoch alle auch hyaline Tropfen im proximalen Tubulusepithel zeigten.

Ergebnisse der funktionellen Untersuchung

Serum-Natrium: (Tab. 4. Abb. 10)

Der Serum-Natrium-Spiegel konnte durch die Vorbehandlung bei keiner der beiden Versuchsgruppen eindeutig beeinflußt werden. Der Mittelwert der Gruppe 1 (Na-Mangel) - 136,6 mval% - unterschied sich praktisch nicht von dem der Kontrollen (Gruppe 3) - 136,9 mval% - ($p = 0,9$). Der Mittelwert der

Tabelle 4

Serum-Natrium

(Mittelwerte und Standardabweichung jeweils vor Ischämie und nach 1 Std. Ischämie und 24 Std. Wiederdurchblutung).

Gruppe	ohne I.			n	n. 60' I/24 M			n
1	136,6	±	4,36	10	131,8	±	3,76	7
2	139,8	±	2,17	9	148,9	±	11,84	5
3	136,9	±	3,87	6	127,2	±	8,93	5

Tabelle 5

Harn-Natrium

(Mittelwerte und Standardabweichung jeweils vor Ischämie und nach 1 Std. Ischämie und 24 Std. Wiederdurchblutung).

Gruppe	ohne I.			n	n. 60' I/24 M			n
1	12,4	±	16,17	8	34,2	±	26,45	7
2	97,9	±	53,62	9	126,1	±	24,30	5
3	86,9	±	43,75	6	81,3	±	35,12	6

Tabelle 6

Wassergehalt der Niere

(Mittelwerte und Standardabweichung jeweils vor Ischämie und nach 1 Std. Ischämie und 24 Std. Wiederdurchblutung).

Gruppe	ohne I.			n	n. 60' I/24 M			n
1	76,06	±	7,88	5	85,38	±	1,47	4
2	83,77	±	0,41	5	88,89	±	0,87	5
3	75,24	±	2,65	5	89,72	±	1,55	4

Gruppe 2 (Na-Belastung) lag mit 139,8 mval% zwar über dem Kontrollwert, der Unterschied war aber in unserem Versuchsmaterial statistisch nicht zu sichern ($0,05 \leq p \leq 0,10$).

Nach einstündiger Ischämie und 24 Stunden Wiederdurchblutung (60' I/24 Std. M) sank der Serum-Natrium-Spiegel bei der Gruppe 1 auf 131,1 mval% signifikant. Die Gruppe 3 zeigte einen ähnlichen Befund (127,2 mval%), der jedoch bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 5 und 10 % in unserem Versuchsmaterial statistisch nicht zu beurteilen war. Letzteres galt auch für die Gruppe 2, bei der die Natrium-Konzentration im Serum nach 60' I/24 Std. M auf 148,9 mval% anstieg.

Harn-Natrium: (Tab. 4, Abb. 10)
Im Vergleich zu den Kontrolltieren war die Natrium-Konzentration im Urin bei den Na-Mangel-Tieren erwartungsgemäß sehr niedrig (Gruppe 1). Der Unterschied zwischen den Mittelwerten - 86,9 mval% für die Kontrolltiere, 12,4 mval% für die Na-Mangel-Tiere - war statistisch signifikant. Für die Tiere der Gruppe 2 (Na-Belastung) lag der entsprechende Wert im Normalbereich.

Nach 60' I/24 Std. M war die Natrium-Konzentration im Urin bei der Kontrollgruppe nahezu unverändert, während sie bei den beiden Versuchsgruppen angestiegen war. Dieser Befund ist jedoch nur für die Na-Mangel-Gruppe statistisch gesichert.

Der Wassergehalt der Nieren war bei der Gruppe 2 (Na-Belastung) am Ende der Vorbehandlung mit 83,7 % gegenüber den Kontrollen (75,2 %) erhöht. Einstündige Ischämie und 24-stündige Wiederdurchblutung führte bei allen Tieren zu einem Anstieg des Wassergehaltes der Niere.
Bei der Natrium-Mangel-Gruppe lag der Wassergehalt der Niere auch nach einstündiger Ischämie und 24-stündiger Wiederdurchblutung noch signifikant unter dem der beiden übrigen Gruppen.

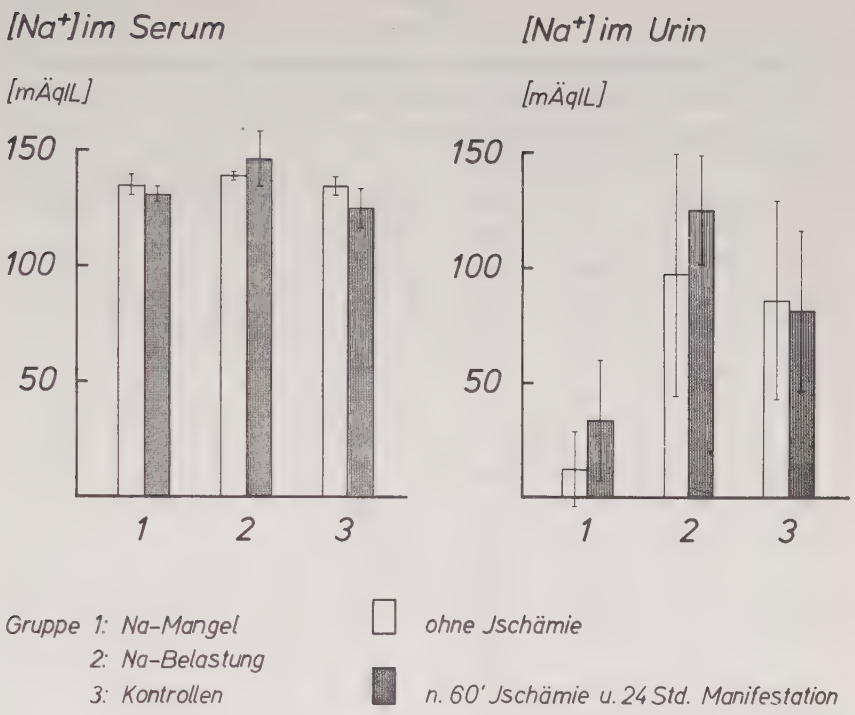

Abb. 10: Natrium-Konzentration in Serum und Urin von Ratten vor Ischämie und nach einstündiger Ischämie und 24-stündiger Wiederdurchblutung.
Vor Ischämie unterscheiden sich die Serumwerte trotz Na-Mangel (1) (Na-arme Diät, 2 x 10 mg/kg Körpergewicht Furosemid, 2 x 0,05 mg/d ACTH, 14 Tage lang) oder Na-Belastung (2) (1%-ige NaCl-Lsg. als Trinkflüssigkeit und 1 mg/d DCA s.c. 14 Tage lang) vom Kontrollwert (3). Nach einstündiger Ischämie und 24-stündiger Wiederdurchblutung sinkt die Serum-Natrium-Konzentration unter den Wert vor Ischämie.
Die Natrium-Konzentration im Urin liegt bei Na-Mangel (1) signifikant unter dem Kontrollwert (3). Der Anstieg der Natrium-Konzentration im Urin nach einstündiger Ischämie und 24-stündiger Wiederdurchblutung ist nur für die Na-Mangel-Gruppe (1) statistisch gesichert.

Tabelle 7

Hämatokrit bei Ratten nach Natrium-Verarmung, nach Natrium-Belastung und bei Kontrolltieren.

Tier-Nr.	Geschl.	Gew.	HK 1	HK 2	Mittelwert und Standardabweichung
Gruppe 1 (Natrium-Verarmung)					
Z 36	w	170	50	50	
Z 38	w	140	54	54	
Z 39	w	140	53	54	51,25 ± 2,301
Z 40	w	150	51	51	(n = 12)
Z 41	m	150	47	48	
Z 42	m	155	51	52	
Gruppe 2 (Natrium-Belastung)					
Y HK	w	165	44	45	
Y HK	w	140	42	43	
Y HK	w	145	43	43	43,40 ± 0,843
Y 12/1	w	150	43	43	(n = 10)
Y 12/2	w	165	44	44	
Gruppe 3 (Kontrollen)					
X 111	w	145	47	46	
X 112	w	140	46	46	
X 113	m	155	48	48	46,89 ± 0,928
X 114	m	210	46	—	(n = 9)
X 115	m	190	47	48	

Hämatokrit: (Tab. 5)
Der Hämatokrit lag nach Abschluß der Vorbehandlung bei den Na-Mangel-Tieren mit 51,2 Vol. % signifikant höher als der Normalwert 46,8 Vol. %, bei den mit Natrium belasteten Tieren mit 43,4 Vol. % signifikant niedriger.

DISKUSSION

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß es im Verlauf der Wiederdurchblutung nach einer einstündigen kompletten Ischämie beider Nieren unter Normalbedingungen zu einem geringen Anstieg des JGI von 29,8 auf 40,1 (Mittelwert der Indices aller Wiederdurchblutungszeitstufen in der Kontrollgruppe 3) kommt. Dagegen liegt der JGI bei Na-Mangel bzw. Na-Belastung mit 52,8 bzw. 17,7 zwischen den Ausgangswerten (63,6 bzw. 19,2) und dem Mittelwert bei einstündiger kompletter Ischämie (48,5 bzw. 18,6). Es erscheint fraglich, ob der leichte JGI-Anstieg bei der Kontrollgruppe als Hinweis auf eine Stimulierung des RAS angesehen werden kann. Bei der unbehandelten Ratte ist im Verlauf einer einstündigen kompletten Ischämie beider Nieren eine deutliche Zunahme der j.g. Granulierung festzustellen. Änderungen des JGI können innerhalb kurzer Zeitabstände - 5 - 30 min - zustandekommen.

Vorbehandlung

Die Ergebnisse unserer Vorbehandlung mit dem Ziel einer Hyper- bzw. Degranulierung der e.Z. stimmen mit denen anderer Untersucher überein. Natrium-Restriktion führt - wie zuerst von HARTROFT and HARTROFT (1953) gezeigt - zu einer Hypergranulierung der e.Z., mit der nach Untersuchungen von PITCOCK et al. (1959), GROSS et al. (1965) sowie ODA and ZIEGLER (1965) u.a. ein Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität bzw. des Nierenreningehalts (HARTROFT 1963, CHANDRA et al. 1965), parallel geht. Die hypergranulierende Wirkung ungenügender Natriumzufuhr wird durch Gabe von Natriuretica (TOBIAN 1962) und ACTH verstärkt. Dem ACTH wird dabei von DOUGHERTY (1948), GARBER et al. (1959), MARKS et al. (1960) eine trophische Wirkung auf den JGA zugeschrieben, die zu einer Hypergranulierung der e.Z. führen soll (vgl. auch CHRISTIAN et al. 1965).

Eine Reninfreisetzung wird durch exogenes ACTH nicht induziert (FASCIOLO 1965 im Gegensatz zu HAYNES et al. 1953). DUNIHUE et al. (1963) sahen nach ACTH-Gabe keine Erhöhung des JGI, ebenso wie HARTROFT and EDELMAN (1960), die durch ACTH-Gabe weder den JGI noch seine Stimulierung durch Na-Mangel beeinflussen konnten. Den Nierenreningehalt bei der Ratte fand SZALAY (1966) nach 14-tägiger ACTH-Behandlung vermindert. Wir haben in Vorversuchen weder mit exogener ACTH-Zufuhr allein noch mit 2-methyl-1, 2-bis-(3-pyridyl)-1-propanon (Metopiron^{R}, CIBA) im Sinne einer chemischen Adrenostase mit konsekutiv erhöhter ACTH-Ausschüttung (KOHLHARDT und VOTH 1963) eine stärkere Erhöhung des JGI bei der Ratte in dem untersuchten Zeitraum von 14 Tagen erreicht. Erst die Kombination von ACTH mit dem Natriureticum Furosemid bei Na-Mangel-Diät ergab die höchsten Granulationsindices. Gleichzeitig kam es zu einem Anstieg des Hämatokrits von 46,8 auf 51,2 %, der Serum-Natrium-Spiegel blieb unverändert, die Natrium-Ausscheidung im Endharn war allerdings erheblich reduziert. Somit ist als Ursache der Hypergranulierung der e.Z. entweder im Sinne von DEMOPOULOS et al. (1961), GROSS et al. (1965), J.J. BROWN et al. (1966) und T.C. BROWN et al. (1966) die negative Natrium-Bilanz zu diskutieren oder die chronische Einengung des zirkulierenden Blutvolumens, wie ja bereits DUNIHUE (1947), TOBIAN (1962), ENDES et al. (1963), ZIEGLER and GROSS (1964) sowie BAREISS und KRACHT (1969) an der Ratte, MEYER und MITTMEYER (1969) an der Maus, VANDER and LUCIANO (1967) am Hund sowie MEYER et al. (1966), TARAZI et al. (1969) in Beobachtungen am Menschen zeigen konnten.
Hingegen führte die Gabe von DCA und Kochsalz (1%-ige NaCl-Lösung als Trinkflüssigkeit) bei gleichzeitiger Abnahme des

---

Für die freundliche Überlassung von Versuchsmustern danken wir der CIBA AG, Basel.

Hämatokrits von 46,8 auf 43,4 % zu einer Degranulierung der e.Z. Das Ausmaß der Degranulierung war geringer als die in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse nach gleicher oder ähnlicher Behandlung. (HARTROFT und HARTROFT 1953, DUNIHUE and ROBERTSON 1957, DUNIHUE et al. 1963, TOBIAN et al. 1958, 1959, PITCOCK and HARTROFT 1958, DEMOPOULOS et al. 1961, HATT et al. 1963, FISHER and TAMURA 1965 sowie FISHER and KLEIN 1966). Wir haben im Gegensatz zu den meisten anderen Untersuchern die Natrium-Belastung nur 2 Wochen lang durchgeführt, um das Auftreten des für diese Behandlung typischen Hypertonus mit Läsionen der Gefäßwand nach Möglichkeit zu vermeiden. Als weitere Ursache für die unvollständige Degranulierung der e.Z. nach Kochsalzbelastung ist in unserem Material die Bestimmung des JGI an thioflavin-T-gefärbten Schnitten anzuführen. Die kräftig fluoreszierenden Granula sind nicht so distinkt wahrzunehmen wie z.B. in den nach BOWIE gefärbten Präparaten, so daß die Überlagerung der Fluoreszens aus verschiedenen optischen Ebenen der einzelnen e.Z. bisweilen eine stärkere Granulierung vortäuscht. Dieser Umstand dürfte auch für die Höhe unseres Normalwertes (29,8) im Vergleich zu dem von HARTROFT and HARTROFT (1953) an nach BOWIE gefärbten Schnitten gewonnenen (11,8) verantwortlich sein.

Aus der Betrachtung des sog. Prozentsatzes "granulierten Nephren" (% GN nach FRIEDBERG 1965) lassen sich Anhaltspunkte dafür gewinnen, ob die Änderungen des JGI durch die Vorbehandlung auf eine zahlenmäßige Änderung des Granulagehaltes der einzelnen e.Z. oder der granulierten e.Z. einer Niere insgesamt beruhen. Der bei der Na-Mangelgruppe erhöhte Wert von 32,2 % (Kontrollen 17,2 %) ist entweder mit einer Vermehrung granulierter e.Z. am einzelnen Gefäßpol oder mit einer Hypertrophie der e.Z. zu erklären, so daß mehr "granulierte Nephren" in der Schnittebene getroffen wurden. Schließ-

lich könnten auch granulierte e.Z. an vorher ungranulierten Gefäßpolen aufgetreten sein. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Beobachtungen FRIEDBERGS (1965) an der Maus nach Salzmangel.
Nach Kochsalzbelastung fanden wir den Prozentsatz granulierter Nephren mit 13 % nicht wesentlich niedriger als den Normalwert, was in Verbindung mit der Abnahme des JGI von 29,8 auf 19,1 darauf deutet, daß bei etwa gleichbleibender Anzahl granulierter e.Z. die Granulierung der einzelnen e.Z. an Intensität verloren hat.

Ischämie

Die Deutung der JGI-Schwankungen, die im Verlauf einer einstündigen Ischämie auftreten, ist schwierig. Es fällt auf, daß diese Schwankungen bei allen drei Gruppen zeitlich gleichsinnig verlaufen insofern, als nach einer vorübergehenden Degranulierung (30' I) ein JGI-Anstieg (60' I) erfolgt. CAIN und KRAUS (1970) haben in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit ebenfalls eine Abnahme der j.g. Granulierung im Verlauf einer einstündigen kompletten Ischämie der Niere unter Normalbedingungen mitgeteilt, ohne jedoch den von uns beobachteten JGI-Anstieg am Ende der Ischämie bestätigen zu können. Daß dieser Anstieg als Ergebnis einer vitalen Reaktion der Niere auf die Ischämie zustande kam, ist unwahrscheinlich. Er könnte vielmehr durch eine veränderte Färbbarkeit der j.g. Granula infolge ischämiebedingter pH-Verschiebungen oder anderer Veränderungen des "milieu interne" der e.Z. vorgetäuscht werden. So konnte SCHLOBIS (1967) an der menschlichen Niere zeigen, daß die j.g. Granulierung in den ersten 4 Stunden post mortem infolge autolytischer Veränderungen zuzunehmen scheint. Andererseits konnte HARTWICH (1930) beim Hund zwei Tage nach vollständi-

ger Unterbindung einer Nierenarterie eine Blutdrucksteigerung nachweisen und im Preßsaft von Hundenieren nach einer dreitägigen kompletten Ischämie ein blutdrucksteigerndes Prinzip, das in seinen chemischen und physiologischen Eigenschaften dem Renin ähnelte. FRIEDBERG, LANDOWNE and RODBARD (1940) erzeugten am Hund eine sechsstündige bilaterale Ischämie und fanden nach Entfernung der Klammern einen deutlichen Blutdruckanstieg. Diese Versuche sind von LEWIS, LEO and PRINZMETAL (1941) u. a. auch für die Ratte bestätigt worden. Diese letzteren Autoren hatten in früheren Untersuchungen (PRINZMETAL, LEWIS and LEO 1940) festgestellt, daß die pressorische Aktivität im Nierenperfusat nach temporärer kompletter Ischämie dem Renin hinsichtlich der Hitzestabilität, dem Verlauf des Blutdruckanstiegs und der Tachyphylaxie ähnlich ist. Preßsaft von Schweinenieren, der in frischem Zustand blutdrucksenkend wirkt, zeigte nach einer 14-stündigen Autolyse in vitro eine reninähnliche pressorische Aktivität (HARTWICH und HESSEL 1932). Die blutdrucksteigernde Wirkung des Autolysats nahm mit der Dauer der Autolyse zu, was nach Ansicht der Autoren dafür spricht, daß "zumindest ein Teil des wirksamen Prinzips durch diesen Vorgang erst gebildet wird" (HESSEL und HARTWICH 1932). Im Zusammenhang mit unserer Beobachtung eines JGI-Anstiegs nach vorübergehender Degranulierung ist somit nicht auszuschließen, daß in der komplett ischämischen Niere Renin freigesetzt wird, bzw. aus in den e.Z. bereits vorhandenen Vorstufen Renin in Form von Granula sich bildet. BING (1945), der teilweise die Befunde von HESSEL und HARTWICH (1932) bestätigte, konnte darüberhinaus zeigen, daß Renin auch nach Perfusion der Niere mit kapillarschädigenden Substanzen frei wird. Er diskutiert die Möglichkeit einer Diffusion von Renin durch die geschädigten Kapillarwände bzw. Zellmembranen, deren Permeabilität auch in der ischämischen Niere gesteigert sei. FISHER (1966) hat lysosomale Eigenschaften der j.g. Granula des Menschen

und der Ratte nachgewiesen. Am Biopsiematerial von Hundenieren konnte TAQUINI (1950) zeigen, daß der Reningehalt der Niere kurz nach der vollständigen Unterbindung der Nierenarterie ansteigt. Dieser Anstieg erfolgte innerhalb der ersten 20 Minuten und erreichte ein Maximum 60 Minuten nach Beginn der Ischämie. Im akuten Versuch unterschied sich der Anstieg des Nierenreningehaltes nach kompletter Ischämie nicht von dem nach Drosselung der Nierenarterie.
Unsere Ergebnisse könnten demnach etwa so gedeutet werden, daß die Abklemmung des Nierenstiels zunächst eine akute, d.h. innerhalb von 5 bis 30 Minuten auftretende Degranulierung der e.Z. zur Folge hat, wobei als Reiz sowohl der plötzlich wegfallende Pulsdruck i.S. von KOHLSTAEDT and PAGE (1940) - Einwände dagegen bei VANDER (1967) zusammengefaßt - in Betracht zu ziehen ist als auch die herabgesetzte Wandspannung i.S. der "stretch receptor" Theorie TOBIAN's (1960, 1962, 1964) bzw. - allgemeiner - der Abfall des mittleren Perfusionsdruckes (Zusammenfassung bei BRAUN-MENENDEZ et al. 1946). Dabei sind wir uns der Schwierigkeit einer Interpretation des jeweiligen Granulationszustandes bewußt. Die Abnahme der j.g. Granulierung, die wir hier als Ausdruck einer Entspeicherung ansehen, kann ebensogut Zeichen einer verminderten j.g. Aktivität sein (HARTROFT and HARTROFT 1953, GROSS 1958, 1968). Es gibt jedoch Hinweise dafür, daß bei einer Versuchsanordnung, die im chronischen Versuch zu einer Änderung der j.g. Aktivität führt, dieser eine gegensinnige Änderung des j.g. Granulagehaltes - möglicherweise als Folge einer Speicherung oder Entspeicherung - vorausgehen kann. So beobachteten MILLER and HARTROFT (1961) bei Natrium-Mangel-Versuchen an der Ratte im akuten Versuch eine Degranulierung der erst im chronischen Versuch ein Anstieg des JGI folgte. Nach einseitiger Nierenarteriendrosselung fand SIMPSON (1963) an der Ratte in der kontralateralen, nicht gedrosselten Niere vor der Degranulierung einen vorübergehenden Anstieg des JGI.

Nach HARTROFT (1966) kann nur im chronischen Versuch aus einer Hypergranulierung der e.Z. auf eine Hyperaktivität dieser Zellen geschlossen werden, während im akuten Versuch eher die Degranulierung für eine Hyperaktivität spricht. Ob die in unserem Material innerhalb kurzer Zeit auftretende Degranulierung als morphologische Äquivalent einer Reninausschüttung anzusehen ist, müssen wir offen lassen, da wir den Reningehalt der Nieren nicht bestimmt haben. Es könnte sich analog den Befunden BING's (1945) allerdings auch um die Folge einer Permeabilitätssteigerung der Zellmembran ischämisch geschädigter granulierter e.Z. handeln. Der nachfolgende Wiederanstieg des JGI bei Fortbestehen der Ischämie ist schwer verständlich, sollte jedoch angesichts der zitierten, z.T. älteren Mitteilungen einer näheren Untersuchung wert sein.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach der Geschwindigkeit, mit der JGI-Veränderungen erfolgen können. In der Literatur liegen Mitteilungen darüber u.W. nur vereinzelt vor. So stellten GARBER et al. (1959) bereits 30 min nach i.v. Applikation von Hydralazin bei der Ratte einen signifikant erhöhten JGI fest. Ähnliche Befunde liegen vor von MARKS et al. (1960), die 90 min nach i.p. Injektion von 5 I.E. ACTH bei der Ratte einen Anstieg des JGI beobachteten. HIRASHIMA and TAKAKU (1962) fanden bei Ratten im Verlauf einer Hämorrhagie (von 2 % des Körpergewichts in 20 Stunden) den JGI drei Stunden nach Beginn der Prozedur unverändert, erst nach weiteren 3 Stunden war ein Anstieg des JGI zu beobachten. Nach unilateraler Nierenarterien-Konstriktion ermittelte SIMPSON (1963) bereits nach 2 Stunden einen Anstieg des JGI in der ungeklammerten Niere (im Gegensatz zu der gedrosselten Niere, in der der Index erst zwischen dem 3. und 4. Tag erhöht war). ENDES et al. (1963) fanden nach i.p. Injektion hypertoner Lösungen einen JGI-Anstieg inner-

halb von 48 Stunden, während nach Gabe von Polyvidon und Papaverin ein JGI-Abfall innerhalb von 4 Stunden erfolgte (ENDES et al. 1964). HELMCHEN und BARO (1970) erhielten nach einmaliger Injektion von 100 mg/kg Körpergewicht Furosemid bei gleichzeitiger ungenügender Wasser- und Elektrolyt-substitution innerhalb von 6 Stunden einen signifikanten JGI-Anstieg. Wir beobachteten bei vorher hypergranulierten Nieren eine Abnahme des JGI innerhalb eines Zeitraums von nur 5 min (IK - IJ5', IIIJ60' - IIIM5'). Ein JGI-Anstieg kam dagegen erst nach einer Zeitspanne von mindestens 30 min zustande (IIIM5' - IIIM30'). Somit kann festgehalten werden, daß Änderungen des JGI bei der Ratte in relativ kurzen Zeit-abständen vorkommen können. Im Unterschied dazu kann sich die Plasma-Renin-Aktivität in wenigen Minuten ändern. Sie ist bereits 60 - 90 Sekunden nach Aortenkonstriktion im Nierenvenenblut beim Hund erhöht (SKINNER et al. 1964). Zu einem Abfall der Plasma-Renin-Aktivität kommt es innerhalb von 30 min nach Übertransfusion (GORDON and SULLIVAN 1969).

Wiederdurchblutung

Ein Einfluß der Wiederdurchblutungszeit auf die Höhe des JGI war an unserem Material statistisch nicht zu sichern. Dagegen ist die Art der Vorbehandlung auch im Verlauf der Wieder-durchblutung als Variationsursache für die Höhe des JGI statistisch signifikant ebenso wie die Tatsache, daß die JGI-Veränderungen zu einzelnen Wiederdurchblutungszeitstufen nicht gleichsinnig, sondern je nach Vorbehandlung in unter-schiedlicher Richtung verlaufen. Die Frage, inwieweit Index-schwankungen innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen Ausdruck einer Anpassung der Nierenfunktion an die Bedingungen der je-weiligen Vorbehandlung sind, kann mangels detaillierterer funktioneller Untersuchungen nicht beantwortet werden.

Die von HELMCHEN (pers. Mitteilung; s.a. SCHUBERT et al. 1967) am vorliegenden Material durchgeführten Messungen der nach temporärer Ischämie ausgeschiedenen Harnmengen haben ergeben,

- daß sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei der Na-Mangel-Gruppe nach einer Oligo-Anurie von 16 - 20 Stunden Dauer die Harnproduktion wieder in Gang kommt,
- daß die durchschnittliche tägliche Harnmenge bei der Na-Mangel-Gruppe vom 5. Wiederdurchblutungstag an auf etwa die Hälfte der Norm abfällt,
- daß bei den Na-belasteten Tieren bereits 4 - 12 Stunden nach Beginn der Wiederdurchblutung eine ausgeprägte, langanhaltende Polyurie einsetzt.

Diese Befunde lassen eine Beziehung zum zeitlichen Verlauf des JGI erkennen insofern, als das Ende der oligo-anurischen Phase bei allen Gruppen mit einer vorübergehenden geringen Erniedrigung des JGI einhergeht, die bei der Gruppe 2 (Na-Belastung) besonders deutlich ist. Ob und in welcher Weise dieses im Prinzip gleichsinnige Verhalten des JGI mit der Nierenfunktion oder mit Änderungen der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) zusammenhängt, vermögen wir nicht zu sagen.
Es ist bekannt, daß in der Wiederdurchblutungsphase nach kompletter Ischämie der Niere (von 12 min bis 6 1/2 Stunden Dauer) die PRA ansteigt (LEWIS et al. 1941, TAQUINI and BRAUN-MENENDEZ 1941, QUINBY and DEXTER 1944, PRADO et al. 1954) bzw. eine pressorisch aktive Substanz aus der Niere freigesetzt wird (COLLINS and HAMILTON 1940). Bei nur kurzdauerndem vollständigem Verschluß einer Nierenarterie "für einige Minuten" fanden SKINNER et al. (1964) die PRA im Nierenvenenplasma unverändert. Diese Befunde, die mit der von verschiedenen Autoren (GOORMAGHTIGH 1940, ROSENFELD et al. 1965) geäußerten Vermutung, daß das Renin-Angiotensin-

System (RAS) bei der Reaktion der Niere auf eine ischämische Schädigung beteiligt ist, nicht im Einklang stehen, könnten so zu erklären sein, daß die Dauer der Ischämie nicht ausreichte, um die Tubulusfunktion zu schädigen. Ist jedoch das Tubulusepithel ischämisch geschädigt, so kommt es, wie SCHNERMANN et al. (1966) zeigen konnten, zu einem Anstieg der frühdistalen Natrium-Konzentration. Damit könnte der von der Arbeitsgruppe um THURAU postulierte Mechanismus (Steuerung der glomerulären Filtrationsrate über die frühdistale Natrium-Konzentration durch das RAS mit Angriff an der afferenten Arteriole) nicht nur als Ursache der postischämischen Oligo-Anurie, sondern auch als Ursache einer Perpetuierung der renalen Minderdurchblutung und der dadurch bedingten ischämischen Tubulusschäden wirksam werden. Im Zusammenhang mit der Pathophysiologie des akuten Nierenversagens (ANV) (BOHLE 1962, 1965, SCHUBERT 1968) ist der THURAU-Mechanismus wiederholt in diesem Sinne in den Reaktionsablauf einbezogen worden (SCHNERMANN et al. 1966, BUCHBORN und EDEL 1968, HENRY et al. 1968, Mc DONALD et al. 1969). Klinische Messungen der PRA im Verlauf des ANV scheinen mit den Vorstellungen THURAU's im Einklang zu stehen. TU (1964) fand während der oligo-anurischen Phase des ANV beim Menschen eine erhöhte PRA, die in der polyurischen Phase wieder zur Norm abfiel. Diese Messungen sind inzwischen von KOKOT and KUSKA (1969) sowie von SCHRÖDER et al. (1969) bestätigt worden. Sie haben ein morphologisches Äquivalent in den Beobachtungen GOORMAGHTIGH's (1940, 1945, 1952), der an den Nieren von Kriegsverletzten, die an einem Crush-Syndrom (BYWATERS and DIBLE 1942) im anurischen Stadium, z.T. mit finaler Hypertonie verstarben, eine Hyperplasie, Hypertrophie und Hypergranulierung der e.Z. beschrieb. Auch DOCK (1947) fand bei Patienten nach prolongiertem Schock einen hyperplastischen JGA. ENDES and SIMARSKY (1962), die die Nieren von 12 an einem ANV verstorbenen Patienten untersuchten,

konnten bei 10 dieser Patienten eine erhebliche Hyperplasie mit Hypertrophie und Hypergranulierung der e.Z. nachweisen. MEYER (1970) fand die mittlere Anschnittfläche des juxtaglomerulären Zellkomplexes beim ANV nur dann vergrößert, wenn das Krankheitsbild mit einem Blutverlust verbunden war. Wir haben lediglich bei der Kontrollgruppe während der Wiederdurchblutung eine Tendenz zur Hypergranulierung beobachtet: Der Mittelwert aller Indices der Kontrollgruppe lag während der Wiederdurchblutung mit 40,1 deutlich über dem Ausgangswert (29,8). Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch CAIN und KRAUS (1970) gelangt. Daß die Natrium-Rückresorption unter unseren Versuchsbedingungen verändert war, ergibt sich aus dem Anstieg der Natrium-Konzentration im 24-Stunden-Harn nach Ischämie (vergl. Tab. 5 und Abb. 10). Im Zusammenhang mit der oben zitierten Erhöhung der PRA in der oligo-anurischen Phase des ANV ist festzuhalten, daß nach den Befunden von GROSS et al. (1965) sowie ODA und ZIEGLER (1965) PRA und Nierenreningehalt gerade im akuten Versuch nicht immer ein paralleles Verhalten zeigen. Aus unseren Befunden läßt sich demnach kein Widerspruch zum Verhalten der PRA im Verlauf des ANV ableiten. Auch HAYES et al. (1968) fanden bei einem ANV nach Glyzerin-Injektion einen Anstieg der PRA nach 6 und 12 Stunden, während der Nierenreningehalt unverändert blieb. Die histologische Untersuchung der Nieren unserer Versuchstiere zeigte im Verlauf der Manifestation erhebliche tubuläre Schädigungen im Sinne eines ANV (ausführlichere Darstellung bei SCHUBERT et al. 1967). Die Tubulusdilatation, die in den granulaarmen Nieren Na-belasteter Tiere (Gruppe 2) sämtliche Hauptstücke betraf, war in den Nieren mit normalem oder erhöhtem JGI nur herdförmig ausgebildet. In den granulareichen Nieren der Na-Mangel-Gruppe (Gruppe 1) fanden sich andererseits bereits vor, besonders ausgeprägt aber nach temporärer Ischämie zahlreiche "Subinfarkte" (ZOLLINGER 1966; von SELYE and STONE 1946 als "endokrine Niere", von BOHLE 1954 als

"Kollapsniere" beschrieben), lokalisiert vorwiegend in der äußeren Rindenzone, die sowohl mehr Renin (TAQUINI 1950, COOK et al. 1957, COOK and PICKERING 1959, PEART 1959, BING 1964, BROWN et al. 1964) als auch mehr Granula (FAARUP 1964, VIKHERT et al. 1964, BROWN et al. 1965, FRIEDBERG 1965) enthält. Bei den Na-belasteten Tieren beobachteten wir darüberhinaus im Verlauf der Wiederdurchblutung eine vollständige Nekrose des gesamten Außenstreifens. Diese Befunde machen deutlich, daß die Niere auf eine ischämische Schädigung je nach Granulagehalt in unterschiedlicher Weise reagiert. Fraglich ist allerdings, ob gerade der Granulagehalt (als morphologisches Äquivalent des Nierenreningehalts) diese Reaktionsunterschiede vermittelt.

Es ist bekannt, daß eine intakte sympathische Innervierung der Niere für die Reninsekretion eine Rolle spielt (GROSS 1968). BUNAG, PAGE, McCUBBIN (1966) konnten eine orthosympathische Stimulierung der Reninausschüttung nachweisen, die sie im Zusammenhang mit der reichen Versorgung der e.Z. mit nicht myelinisierten Nervenfasern (de MUYLDER 1952, BARAJAS 1964) diskutierten. Die gleichen Reize lösten bei Na-verarmten Tieren eine Reninausschüttung leichter aus als bei normalen Tieren, wobei jedoch offen bleibt, ob dieser Befund auf eine Beeinflussung des Sympathicotonus durch Na-Mangel zurückzuführen ist oder darauf, daß die Nieren Na-verarmter Tiere infolge ihres höheren Reningehaltes leichter Renin freisetzen können. VANDER (zit. nach GROSS 1968) fand, daß der Effekt eines akuten Natrium-Verlustes auf die Reninabgabe nur bei intakter Nervenversorgung nachweisbar ist. GILL and BARTTER (1966) konnten in Untersuchungen am Menschen zeigen, daß bei Natrium-Restriktion eine Blockierung des adrenergischen Systems mit Guanethidin die vorher eingeschränkte Natrium-Ausscheidung durch die Niere erheblich ansteigen läßt. Die Autoren vertreten die Ansicht, daß bei Natrium-Restriktion der Organismus nicht nur durch vermehrt freigesetztes Aldosteron, sondern auch durch eine erhöhte Akti-

vität des Sympathicus, die bei zunehmendem Natrium-Verlust die tubuläre Natrium-Rückresorption steigern soll, vor größeren Natrium-Verlusten bewahrt wird. Daraus läßt sich für unsere Untersuchung folgern, daß durch die Vorbehandlung auch die Reaktionslage des vegetativen Nervensystems verändert wurde, da zwischen diesem einerseits und zwischen der Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems sowie der tubulären Natrium-Rückresorption andererseits offensichtlich Wechselwirkungen bestehen. Es ist daher anzunehmen, daß auch die Veränderungen des JGI nach temporärer Ischämie dem Einfluß des autonomen Nervensystems unterliegen, dessen Tonus durch die Vorbehandlung (Na-Mangel bzw. Na-Belastung) beeinflußt ist.
Die Na-belasteten Tiere zeigen während der Wiederdurchblutung der ischämisch geschädigten Nieren einige Besonderheiten, durch die sie sich von den beiden anderen Versuchsgruppen unterscheiden. Die oligo-anurische Phase ist bei diesen Tieren verkürzt, die polyurische erheblich verstärkt und verlängert trotz ausgeprägter fibrinoider Nekrosen der Gefäßwand, die nicht nur die größeren Gefäße, sondern auch die vasa afferentia betrifft (Abb. 7). MASSON et al. (1966) sowie KATZ et al. (1962) konnten ähnliche Läsionen der Gefäßwand bei Ratten durch exogenes Renin bzw. Angiotensin erzeugen. Berücksichtigt man, daß bei Natrium-Retention die Empfindlichkeit gegenüber der pressorischen Wirkung von endogenem Renin-Angiotensin gesteigert ist (BORKOWSKY et al. 1965, LARAGH 1966), so ist denkbar, daß eine zusätzliche Aktivierung des RAS, etwa infolge eines postischämischen Anstiegs der frühdistalen Natrium-Konzentration, zu einer anhaltenden Vasokonstriktion der vasa afferentia führt, die die genannten Gefäßwandveränderungen nach sich ziehen könnte. Es ist schwer vorstellbar, daß so geschädigte Arteriolen weiterhin eine Vasokonstriktion aufrecht erhalten können. Vielmehr wäre denkbar, daß die unter diesen Versuchsbedingungen (Wiederdurchblutung ischämisch geschädigter Nieren bei Na-belasteten

Ratten) auftretende Polyurie durch die beschriebenen Gefäßwandläsionen in ihrer Entwicklung begünstigt wird.
Weiterhin zeigen die Na-belasteten Tiere in den Epithelzellen der Macula densa vorwiegend apical gelegene, hyaline Tropfen, die nach 6 - 12-stündiger Wiederdurchblutung auftreten und zeitlich sowohl mit einer deutlichen Erniedrigung des JGI (von 19,1 auf 11,7) sowie dem Übergang von der oligo-anurischen in die polyurische Phase zusammenfallen. Für diese Veränderungen haben wir keine Erklärung. In der uns zugänglichen Literatur sind ähnliche Befunde nicht beschrieben. Zwar bildet schon GOORMAGHTIGH (1940) Veränderungen am Epithel des intercalären Segments ab (Abb. 4 und Abb. 7), die er bei Hunden nach beidseitiger Nierenarteriendrosselung für 24 Std. bzw. nach einseitigem GOLDBLATT-Versuch für 17 Monate bei contralateraler Nephrektomie beobachtete. GOORMAGHTIGH selbst beschreibt sie als Vakuolen, die - nach den Abbildungen zu urteilen - vorwiegend basal liegen und Ähnlichkeit haben mit den von REEVES, LOWENSTEIN and SOMMERS (1963) abgebildeten hydropischen Veränderungen der Macula densa bei Patienten mit Leberzirrhose. OTTO und GEMAEHLICH (1956), die in menschlichen Nieren die Macula densa nach verschiedenen Schädlichkeiten untersucht haben, bemerken ausdrücklich, daß ihnen "keine Untergangsbilder oder Degenerationsprodukte der Macula densa aufgefallen sind, insbesondere nie Nekrosen oder isoliert degenerierte Zellelemente im Bereich der zu erwartenden Macula densa beobachtet wurden". Die von uns beobachteten Macula-densa-Veränderungen sind in dieser Ausbildung streng auf den distalen Tubulus beschränkt und treten gerade im Bereich der zu erwartenden Macula densa auf (dort, wo der distale Tubulus am Gefäßpol des Glomerulum an das vas afferens grenzt), ohne daß die typische Macula-densa-Struktur regelmäßig erkennbar ist. BARAJAS and LATTA (1963) beobachteten elektronenmikroskopisch bei adrenalektomierten Ratten in Verbindung mit einer erhöhten j.g. Granulierung das Auftreten dunkler Cytoplasma-

körperchen in den Epithelzellen der Macula densa. Dagegen fiel in unserem Material das Auftreten der beschriebenen Veränderungen mit einer ausgeprägten Erniedrigung des JGI zusammen. CHRISTIAN et al. (1965) fanden bei Mäusen nach 21- bis 27-tägiger ACTH-Behandlung (4 bzw. 8 I.E. ACTH/d) in Teilen des distalen Tubulus, die dem Glomerulum unmittelbar benachbart waren, intensiv PAS-positive, pyramidenförmige "pegs", die mit Basis an der Basalmembran in die Zellen des distalen Tubulus hineinragten. Die Zellen des proximalen und des distalen Tubulus waren bisweilen mit PAS-positiven "Colloidtröpfchen" reichlich angefüllt. Im Bereich des JGA kommen diese Tröpfchen, wie auf Abb. 40 p. 563 zu erkennen ist, vereinzelt offenbar auch in den Macula-densa-Zellen vor, obwohl sie in ihrer Mehrzahl in den e.Z. und in den GOORMAGHTIGH'schen Zellen liegen.

Die enge räumliche Beziehung der Macula densa zum vas afferens hat bereits GOORMAGHTIGH and HANDOVSKI (1938) vermuten lassen, daß die endokrinen, eine pressorische Substanz produzierenden e.Z. des vas afferens durch Informationen gesteuert werden, die von den Macula-densa-Zellen ausgehen. Diesen hatte GOORMAGHTIGH bereits ein Jahr zuvor die Bedeutung "d'une plaque sensorielle placée en aval des segments fonctionnels les plus importants du néphron: d' où la possibilité d'un réglage automatique de la circulation glomérulaire commandé soit par l'état de vacuité ou de plénitude du segment intercalaire, soit par l'état de vacuité physico-chimique de l'urine qui y passe" zugeschrieben. Auch BECHER (1949) sah die Aufgabe der Macula densa (und ähnlich der "paraportalen" Zellen) in einer "humoralen Feinsteuerung vor Ort" zur Regulierung der glomerulären Durchblutung in Abhängigkeit vom Füllungszustand des Tubulus, während er den GOORMAGHTIGH'schen Zellen eine Rezeptorfunktion für die Fernsteuerung der Gefäßmuskulatur über zentralnervöse Bahnen zuschrieb. Diese Hypo-

these wird durch die morphologischen Besonderheiten der Macula-densa-Zellen gestützt.

Von dem übrigen Epithel des intermediären Segments unterscheiden sich diese Zellen nicht nur durch ihre Höhe und die auffallend engstehenden, kleinen, ellipsoiden und chromatinreichen Kerne, das Fehlen der basalen Streifung: GOORMAGHTIGH (1940), BUCHER und RIEDEL (1965), die weniger zahlreichen, kleineren und eher apical gelegenen Mitochrondrien (MAILLET 1958, BUCHER und ZIMMERMANN 1960, THOENES 1961, BUCHER und RIEDEL 1965), die ungewöhnliche Lage des Golgi-Apparates im basalen Zellteil (McMANUS 1944, OKKELS 1950, LATTA und MAUNSBACH 1962, BUCHER und RIEDEL 1965), ein schwächer ausgebildetes basales Labyrinth (THOENES 1961, BUCHER und RIEDEL 1965), das Fehlen der alkalischen Phosphatase (BUCHER und ZIMMERMANN 1961), sondern auch durch den Zustand der Basalmembran, über deren Kontinuität an dieser Stelle bisher keine Einstimmigkeit erzielt werden konnte (GOORMAGHTIGH 1937, McMANUS 1947, OBERLING und HATT 1960 beschreiben die Basalmembran an dieser Stelle als diskontinuierlich bzw. gefenstert, während BUCHER und ZIMMERMANN 1960, BUCHER und RIEDEL 1965 betonen, keine Unterbrechung der Basalmembran wahrnehmen zu können), sowie durch eine höhere enzymatische Aktivität, wie Untersuchungen von HESS und GROSS (1959) sowie FISHER (1961) für die Glucose-6-phosphat-dehydrogenase und von HESS und PEARSE (1959) sowie FISHER (1961) für die 6-Phosphogluconat-dehydrogenase gezeigt haben. Die gleichen Autoren konnten nachweisen, daß die Aktivität dieser Enzyme mit dem Reningehalt der Niere parallel geht. REEVES und SOMMERS (1965) untersuchten die "spezifische Höhe" der Macula densa (Höhe der Macula-densa-Zellen - Höhe der Zellen an der gegenüberliegenden Circumferenz des gleichen Tubulusquerschnitts) an normalen Ratten und fanden sie umgekehrt proportional zur Höhe der Natrium-Ausscheidung wie auch zur Höhe des Natrium/Kalium-Quotienten im 24-Stunden-Harn. Im Zusammenhang mit den Befunden von HESS und GROSS interpretieren REEVES and SOMMERS die Abflachung der Macula densa bei ansteigender Natrium-Ausscheidung als Folge einer erniedrigten Enzymaktivität der Glucose-6-phosphat-dehydrogenase. Bei höherer Natrium-Konzentration der Tubulusflüssigkeit werde mehr Natrium im Austausch gegen Kalium resorbiert, wodurch "bestimmte Enzyme der Macula densa" gehemmt würden.

GUYTON et al. (1964) haben mit Hilfe der Computer-Analyse verschiedene mögliche Rückkopplungsmechanismen zwischen dem distalen Tubulus und der afferenten Arteriole geprüft. Sie sind aufgrund ihrer Berechnungen zu dem Ergebnis gekommen, daß der Blutstrom in der afferenten Arteriole durch die Osmolarität der Tubulusflüssigkeit an der Macula densa geregelt

wird. Auch BROWN et al. (1964) haben diese Ansicht vertreten. Dagegen stehen die mehrfach erwähnten Befunde der Arbeitsgruppe um THURAU, die zeigen konnte, daß der Feed-back-Mechanismus zwischen Macula densa und Glomerulumfiltrat natriumspezifisch ist und allein durch Erhöhung der Osmolarität der Tubulusflüssigkeit an der Macula densa (Perfusion des frühdistalen Segments mit blutisotonem elektrolytfreiem Mannitol) nicht ausgelöst werden kann. Nach THURAU soll die Anpassung des Glomerulumfiltrates an die resorptive Kapazität des proximalen Tubulus durch präglomeruläre Vasokonstriktion aufgrund einer lokalen Angiotensinfreisetzung in der afferenten Arteriole vermittelt werden. Die Bedeutung von Änderungen der Permeabilität der e.Z. oder der Vasomotorik der glomerulären Gefäßschlingen bleibt offen.

Die auf das Einzelnephron beschränkte, durch lokale Angiotensinfreisetzung ausgelöste präglomeruläre Vasokonstriktion ist mit den anatomischen Verhältnissen nicht leicht zu vereinbaren. Als Ort der lokalen Angiotensinfreisetzung gelten die e.Z., die am Aufbau des unmittelbar präglomerulär gelegenen Abschnitts des vas afferens den größten Anteil haben. Da kontraktile Elemente in diesen Zellen jedoch nur spärlich vorhanden sind, erscheint gerade dieser Abschnitt der afferenten Arteriole zur Vasokonstriktion weniger befähigt zu sein. THURAU zitiert die Befunde von LEVER and PEART (1962), die in der Lymphe der Niere eine "angiotensinähnliche Aktivität" und eine höhere Reninkonzentration als im Nierenvenenblut nachweisen konnten. Zwischen den Bestandteilen des JGA sind jedoch kaum Lymphspalten zu erkennen (ROUILLER and MULLER 1969, dagegen CAIN und KRAUS 1970, die nach temporärer Ischämie erweiterte Lymphspalten in diesem Bereich beobachteten). Bei der Ausbreitung der Angiotensinwirkung auf dem Lymphweg zu den reichlicher Muskelzellen enthaltenden proximalen Gefäßabschnitten des vas afferens ist die Beschränkung des THURAU-Mechanismus auf das Einzelnephron schwer verständlich.

GROSS et al. (1965) sowie VANDER (1965) beschrieben - als Arbeitshypothese - ein Regelsystem, bei dem an der Macula densa das tubuläre Natrium-Load registriert und über eine erhöhte oder verminderte Reninsekretion der e.Z. durch die vasokonstriktorische Wirkung des Angiotensin auf das vas

efferens korrigiert wird. Die Regulation der glomerulären Filtration auf diese Weise stimmt unter fast allen Versuchsbedingungen mit den Veränderungen der Reninaktivität in Plasma und Niere überein. Sie steht jedoch im Widerspruch zu der von SCHNERMANN et al. (1966) beobachteten Filtratunterbrechung bei erhöhter frühdistaler Natrium-Konzentration nach hämorrhagischer Hypotension. Inwieweit unsere Befunde mit dieser vas-efferens-Theorie in Einklang zu bringen sind, kann ohne eingehendere funktionelle Untersuchungen nicht entschieden werden.
Schwierigkeiten ergeben sich jedoch auch bei dem Versuch, unsere Ergebnisse im Sinne des THURAU-Mechanismus zu erklären. Infolge der ischämischen Tubulusschädigung könnte es in unserem Material zu einem Anstieg der frühdistalen Natrium-Konzentration gekommen sein. Demnach müßte in der postischämischen Wiederdurchblutung der Anstieg des JGI als Zeichen einer Aktivierung des RAS ausgeprägter sein als er unseren Befunden nach ist; es sei denn, man geht von der Annahme aus, daß für die Vasokonstriktion der afferenten Arteriole so geringe Reninmengen ausreichen - was bei dem Enzymcharakter dieser Substanz nicht unwahrscheinlich ist -, daß unter unseren Versuchsbedingungen eine stärkere Stimulierung der e.Z. im Sinne einer Hypergranulierung nicht zustande kommt.

Zur Interpretation unserer Befunde, insbesondere der unterschiedlichen morphologischen Veränderungen nach temporärer Ischämie unter Normalbedingungen, Na-Mangel bzw. Na-Belastung möchten wir die folgenden Vorstellungen, die die Hypothese THURAU's modifizieren, zur Diskussion stellen. Der juxtaglomeruläre Apparat besteht nach HATT et al. (1962) aus einem barorezeptorischen Pol (epitheloide Zellen) und einem chemosensiblen Pol (Macula densa). Diese beiden Pole sind über die GOORMAGHTIGH'schen Zellen und das zwischen diesen liegende

Geflecht basalmembranartiger Substanzen, das - von der Basalmembran an der Macula densa ausgehend - auf der einen Seite zwischen die e.Z. eindringt, auf der anderen Seite bis in das Mesangium des Glomerulum reicht. Die "Ambivalenz" dieser Vorrichtung könnte durch ein übergeordnetes System gesteuert werden, das entweder die Reizschwelle des Chemoreceptors zugunsten des Baroreceptors vermindert oder umgekehrt, um auf diese Weise die aktuelle Reaktion des juxtaglomerulären Apparates, dessen Aufgabe mit GROSS et al. (1965) in der Aufrechterhaltung einer normalen Nierenfunktion zu sehen ist, den Erfordernissen des Organismus anzupassen.
Sowohl über den Angriffsort des Renin-Angiotensin-Systems als auch über die Natur der übergeordneten Steuerung sind nur Spekulationen möglich. Bisher ist meist, wenn auch nicht einmütig, das vas afferens als Angriffsort der vasoconstriktorischen Angiotensin-Wirkung diskutiert worden. Angiotensin könnte seine Wirkung jedoch auch auf das Mesangium ausüben. In diesem Fall könnte der Natrium-Gehalt der distal-tubulären Flüssigkeit, die, an der Macula densa resorbiert, über das Geflecht basalmembranartiger Substanzen zwischen den GOORMAGHTIGH'schen Zellen sowohl an die epitheloiden Zellen als auch an das Mesangium gelangen kann (OBERLING et HATT 1960), die Intensität der vasoconstriktorischen Angiotensinwirkung beeinflussen, da eine hohe Natrium-Konzentration in der Umgebung kontraktiler Elemente deren Angiotensinempfindlichkeit erhöht (BLAIR-WEST and McKENZIE 1966). Voraussetzung ist das Vorhandensein kontraktiler Elemente im Mesangium und ein kontinuierlicher Angiotensinspiegel im Blut. Myofilamente im Mesangium wurden u.a. von ZAMBONI and de MARTINO (1966) nachgewiesen. BARBOUR et al. (1966) konnten zeigen, daß ein konstanter Angiotensinspiegel im Blut besteht. Es wäre demnach denkbar, daß der Gefäßtonus der afferenten oder auch der efferenten Arteriole bzw. der Tonus der Mesangium-Myofilamente allein durch Änderungen der Natrium-Konzentration in der

Umgebung dieser kontraktilen Elemente verändert werden kann. Nimmt man einen Flüssigkeitsstrom entlang einem Konzentrationsgefälle für Natrium zwischen der Macula densa und einer dieser Strukturen (vas afferens, vas efferens bzw. Mesangium) an, so ist leicht verständlich, daß ein Anstieg der frühdistalen Natrium-Konzentration (z.B. nach ischämischer Schädigung des Tubulusepithels) zu einer Tonuserhöhung der genannten kontraktilen Strukturen führen kann, ohne daß dazu primär eine erhöhte Reninfreisetzung aus den epitheloiden Zellen des vas afferens erforderlich wäre. Im Hinblick auf unsere Ergebnisse erscheint es demnach einleuchtend, daß eine Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems an der Regulation des Glomerulumfiltrats im akuten Versuch nicht notwendig an Änderungen des JGI oder des Nierenreningehaltes zu erkennen sein muß.

Wenn man die mit der Natrium-Konzentration zunehmende Tonisierung in den Bereich des Mesangiums lokalisiert, wäre die anatomische Anordnung der Mesangium-Myofilamente im Hinblick auf die Frage zu untersuchen, ob ihre Konstriktion parallel zum Verlauf der Glomerulumschlingen erfolgt oder im rechten Winkel dazu. Im ersten Falle würde die Kontraktion der Myofilamente des Mesangiums einen Abfall des glomerulären Kapillardruckes und damit gegebenenfalls auch der glomerulären Filtrationsrate zur Folge haben. Im zweiten Falle würde das Blut vom vas afferens unter Umgehung der Glomerulumschlingen auf dem Wege eines Shunts ins vas efferens gelangen. Das Vorkommen von Shunts i.S. von TRUETA et al. (1948) ist bisher nur für juxtamedulläre Nephrone gesichert. Daß die rindennahen Glomerula über ähnliche Einrichtungen verfügen, ist nicht bewiesen. Falls Reagibilitätsänderungen des Mesangiums in Abhängigkeit der frühdistalen Natrium-Konzentration für die Regulation des Glomerulumfiltrats eine Rolle spielen, könnte dieser Effekt kortical und juxtamedullär zu verschiedenen Ergebnissen führen.

ZUSAMMENFASSUNG

An den Nieren von 186 Ratten wurde der juxtaglomeruläre Granulationsindex (HARTROFT, 1953) im Verlauf einer einstündigen kompletten Ischämie beider Nieren und anschließender Wiederdurchblutung von 5 min bis zu 7 Tagen Dauer unter Normalbedingungen, Natrium-Mangel und Natrium-Belastung bestimmt.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Im Verlauf einer 5 min bis 7 Tage lang andauernden Wiederdurchblutung ischämisch geschädigter Nieren findet sich unter Normalbedingungen ein Anstieg des JGI von 29,8 (Normalwert) auf 40,1 (Mittelwert aller Wiederdurchblutungszeitstufen). Bei Natrium-Mangel liegt der JGI (Mittelwert aller Wiederdurchblutungszeitstufen) mit 52,8 zwischen dem Ausgangswert vor der Ischämie (63,6) und dem Wert nach einstündiger kompletter Ischämie (48,5). Ähnlich verhält sich der JGI bei Natrium-Belastung. Auch hier liegt der Mittelwert aller Wiederdurchblutungszeitstufen mit 18,6 zwischen dem Wert vor der Ischämie (19,2) und dem nach einstündiger Ischämie (17,7).
2. Im Verlauf einer kompletten Ischämie beider Nieren kommt es sowohl unter Normalbedingungen als auch unter Natrium-Mangel bzw. Natrium-Belastung zu einer Erniedrigung des JGI nach 5 und 30 min Ischämiedauer, die von einem Wiederanstieg des JGI nach 60-minütiger Ischämie gefolgt ist.
3. Änderungen der juxtaglomerulären Granulierung, die mit dem JGI erfaßt werden können, kommen bei der Ratte in relativ kurzen Zeitabständen zustande. Eine Abnahme des JGI bei vorher hypergranulierten Nieren wurde innerhalb

eines Zeitraums von 5 min beobachtet, ein JGI-Anstieg fand sich nach einer Zeitspanne von mindestens 30 min.

4. 6 bis 12 Stunden nach Wiederdurchblutung einer ischämisch geschädigten Niere treten unter Natrium-Belastung in den Epithelzellen der Macula densa, dort wo sie an das vas afferens grenzt, vorwiegend apikal gelegene, hyaline, PAS-positive Tröpfchen auf. Dieser Befund fällt zeitlich mit dem Beginn der unter diesen Bedingungen besonders ausgeprägten und lang anhaltenden Polyurie und mit einer Erniedrigung des JGI zusammen.

Die Ergebnisse, die im Hinblick auf die von THURAU postulierte Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems an der Regulation des Glomerulumfiltrats in Abhängigkeit von der frühdistalen Natrium-Konzentration diskutiert werden, zeigen, daß eine ischämische Schädigung der Nieren verschieden vorbehandelter Ratten weder unmittelbar noch nach einer Wiederdurchblutung von 5 min bis 7 Tagen Dauer den JGI so wesentlich beeinflußt, daß daraus gegenwärtig Schlüsse auf einen Zusammenhang zwischen Renin-Angiotensin-System und bestimmten Änderungen der Nierenfunktion gezogen werden könnten. Es wird die Frage aufgeworfen, ob die Empfindlichkeit der am Gefäßpol des Nierenkörperchens loklisierten kontraktilen Elemente auf pressorische Substanzen durch Flüssigkeitsverschiebungen in Abhängigkeit von der frühdistalen Natrium-Konzentration verändert werden kann.

LITERATURVERZEICHNIS

1 ABOUL-KHAIR, S.A., J.CROOKS, A.G.MacGREGOR — A techique for urine collection in the female rat for investigating iodine metabolism. Nature 201, 1032 (1964)

2 BARAJAS, L., H.LATTA — The juxtaglomerular apparatus in adrenalectomized rats. Lab.Invest. 12, 1046 (1963)

3 BARAJAS, L. — The development and ultrastructure of the juxtaglomerular cell granula. J.Ultrastruct.Res. 15, 400 (1966)

4 BARBOUR, B.H., J. HILL, A.BARBOUR — Peripheral arterial and renal venous angiotensin concentration. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 121, 124 (1966)

5 BAREISS, W., J.KRACHT — Beziehungen zwischen juxtaglomerulärem Apparat und Zona glomerulosa unter NaCl-Belastung, -Mangel und Durst. Endokrinologie 54, 327 (1969)

6 BECHER, H. — Die gestaltlichen Grundlagen der Strombahnsteuerung am Gefäßpol der MALPIGHI'schen Körperchen in der menschlichen Niere. Ärztliche Forschung 3, 351 (1949)

7 BIAVA, C., M.WEST — Lipofuscin-like granules in vascular smooth muscle and juxtaglomerular cells of human kidney. Amer.J.Path. 47, 287 (1965)

8 BIAVA, C., M.WEST — Fine structure of normal juxtaglomerular cells. I. General structure and intercellular relationships. Amer.J.Path. 49, 679 (1966)

9 BING, J. — Investigation into the mechanism of the libertation of renin in ischemic kidney. Acta physiol.scand. 9, 276 (1945)

10 BING, J. — Morphological aspects of the renin-angiotensin-system. Dan.Med.Bull. 11, 24 (1964)

11	BING, J., P.C.ESKILDSEN, P.FAARAUP, O.FREDERIKSEN	Location of renin in kidneys and extrarenal tissues. Circulat.Res. 20/21, Suppl.II, 3 (1967)
12	BLAIR-WEST, J.R., J.S.McKENZIE	Sodium concentration and the effect of angiotensin II on ileal smooth muscle. Experientia 22, 291 (1966)
13	BOHLE, A.	Kritischer Beitrag zur Morphologie einer endokrinen Nierenfunktion und deren Bedeutung für den Hochdruck. Arch.Kreislaufforschg. 20, 193 (1954)
14	BOHLE, A.	Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Struktur des Gefäßpols der Niere. Verh.Dtsch.Ges.Path. 43, 219 (1959)
15	BOHLE, A.	Zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen. In: Akutes Nierenversagen (H.SARRE und K.ROTHER, Hrsg.) 1962, Stuttgart Thieme.
16	BOHLE, A.	Pahtologische Anatomie des akuten Nierenversagens. Verh.Dtsch.Ges.Path. 49, 54 (1965)
17	BOHLE, A., H.SITTE	Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere. In: F.KRÜCK: Aktuelle Probleme der Nephrologie. 1966, Berlin-Heidelberg-New York: Springer.
19	BOHLE, A., U.TOMSCHE	Das Verhalten der epitheloiden Zellen der vasa afferentia der Nierenkörperchen bei experimenteller Hypertonie. Beitr.path.Anat. 113, 399 (1953)
20	BORKOWSKI, A.J., S.S.HOWARDS, J.H.LARAGH	Angiotensin and electrolyt excretion in renovascular hypertension. Amer.J.Physiol. 208, 1087 (1965)
21	BOWIE, D.J.	Anat.Rec. 64, 357 (1935/36) zit.nach COWDRY, E.V.: Laboratory technique in Biology and Medicine. 2nd ed. 1948, Baltimore: The Williams and Wilkins.

22 BRAUN-MENENDEZ,E., J.C. FASCIOLO, L.F. LELOIR, J.M. MUNOZ
Renal Hypertension. Translated by L. DEXTER. 1946, Springfield, III.: Thomas.

23 BROWN, J.J., D.L. DAVIES, A.F. LEVER, J.I.S. ROBERTSON
Influence of sodium deprivation and loading on the plasma renin in man. J. Physiol. (Lond.) 173, 408 (1964)

24 BROWN, J.J., D.L. DAVIES, A.F. LEVER, R.A. PARKER, J.I.S. ROBERTSON
The assay of renin in single glomeruli in the normal rabbit and the appearance of the juxtaglomerular apparatus. J. Physiol. (Lond.) 176, 418 (1965)

25 BROWN, J.J., D.L. DAVIES, A.F. LEVER, R.A. PARKER, J.I.S. ROBERTSON
The assay of renin in single glomeruli and the appearance of the juxtaglomerular apparatus in the rabbit following renal artery constriction. Clin. Sci. 30, 223 (1966)

26 BROWN, J.J., D.L. DAVIES, A.F. LEVER, J.I.S. ROBERTSON, A. VERNIORY
The effect of acute haemorrhage in the dog and man on plasma renin concentration. J. Physiol. (Lond.) 182, 649 (1966)

27 BROWN, T.C., J.O. DAVIS, M.J. OLICHNEY, C.I. JOHNSTON
Relation of plasma renin to sodium balance and arterial pressure in experimental renal hypertension. Circulat. Res. 18, 475 (1966)

28 BUCHBORN, E., H. EDEL
Akutes Nierenversagen. In: H. SCHWIEGK (Hrsg.): Handbuch der inneren Medizin Bd. 8/II, 5. Aufl., 1968, Berlin-Heidelberg-New York: Springer.

29 BUCHER, O., E. ZIMMERMANN
A propos de la macula densa du rein. Acta anat. 42, 352 (1960)

30 BUCHER, O., B. RIEDEL
L'appareil juxtaglomérulaire du rein. Bull. Ass. Anat., 50 Réunion, 55 (1965)

31 BUNAG, R.D., I.H. PAGE, J.W. McCUBBIN
Neural stimulation of release of renin. Circulat. Res. 19, 851 (1966)

32 BUNAG, R.D., I.H. PAGE, J.W. McCUBBIN
Influence of dietary sodium on stimuli causing renin release. Amer. J. Physiol. In press. zit.n. 31

33 BYWATERS, E.G.L., J.H. DIBLE
The renal lesion in traumatic anuria.
J.Bact.Path. 54, 111 (1942)

34 CAIN, H., S. FAZEKAS
Studien über die Folgen einer vorübergehenden Nierenischämie. I. Die morphologischen Veränderungen des akuten Schadens und ihre funktionelle Deutung.
Virchows Arch.path.Anat. 336, 389 (1963)

35 CAIN, H., B. KRAUS
Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere bei verschiedenen pathologischen Prozessen.
Dtsch.Med.Wschr. 95, 282 (1970)

36 CHANDRA, S., F.R. SKELTON, L.L. BERNARDIS
Separation of renal pressor activity by ultracentrifugation.
Lab.Invest. 13, 1192 (1964)

37 CHANDRA, S., J.C. HUBBARD, F.R. SKELTON, L.L. BERNARDIS, S. KAMURA
Genesis of juxtaglomerular cell granules.
Lab.Invest. 14, 1834 (1965)

38 CHRISTIAN, J.J., J.A. LLOYD, D.E. DAVIS
The role of endocrines in the self regulation of mammalian populations.
Rec.Progr.Horm.Res. 21, 501 (1965)

39 COLLINS, D.A., HAMILTON, A.S.
Pressor responses following short, complete renal ischemia: characteristics, mechanism, specifity for the kidney.
Amer.J.Physiol. 130, 784 (1940)

40 COOK, W.F.
Renin and the juxtaglomerular apparatus.
In: Hormones and the kidney. p.247 1963, London and New York: Academic Press.

41 COOK, W.F., G.W. PICKERING
The location of renin in the rabbit kidney.
J.Physiol.(Lond.) 149, 526 (1959)

42 DEMOPOULOS, H., G. KALEY, B.W. ZWEIFACH
Response of granular juxtaglomerular cells and tissue mastcells in various experimental states.
Circulat.Res. 9, 845 (1961)

43 DOCK, W. — Clinical significance of some peculiarities of circulation in kidneys, liver, lungs and heart. New Engl.J.Med. 236, 773 (1947)

44 DOUGHERTY, T.F. — Effect of administration of adenotrophic hormone on the cells of the juxtaglomerular apparatus. Anat.Rec. 100, 737 (1948)

45 DUNIHUE, F.W., M. BLOOMFIELD, B. MACHANIC — Effect of mineralocorticoid and of adrenocorticotrophin on the granularity of juxtaglomerular cells. Endocrinology 72, 963 (1963)

46 DUNIHUE, F.W., B.H. CANDON — Histologic changes in the renal arteries of hypertensive rabbits. Arch. Path. 29, 777 (1940)

47 DUNIHUE, F.W., S. ROBERTSON — The effect of desoxycorticosterone-acetate and of sodium on the juxtaglomerular apparatus. Endocrinology 61, 293 (1957)

48 EDELMAN, R., P.M. HARTROFT — Localization of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through use of the fluorescent-antibody technique. Circulat. Res. 9, 1069 (1961)

49 ENDES, P., I. DEVENYI, S. GOMBA — Das Verhalten der granulierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates in transplantiertem Nierengewebe. Virchow's Arch.path.Anat. 336, 485 (1963)

50 ENDES, P., I. DEVENY, S. GOMBA, G. DAUDA — Response of the juxtaglomerular apparatus to salination, hydration and dehydration in acute experiment. Zschr.ges.exp.Med. 137, 396 (1963)

51 ENDES, P., I. DEVENY, G. KRAUSZ, V. SZOKOLY — Über die Rolle der juxtaglomerulären granulierten Zellen in der Autoregulation des Nierenkreislaufs. Zschr. ges. exp.Med. 138, 271 (1964)

52 ENDES, P., J. SIMARSKY — Die Veränderungen der juxtaglomerulären Zellen in der menschlichen Schockniere. Virchows Arch.path.Anat. 336, 33 (1962)

53 FAARUP, P. — On the morphology of the juxtaglomerular apparatus. Acta Anat. (Basel) 60, 20 (1965)

54 FASCIOLO, J.C. — La secrecion de la renina. Conferencias Eduardo Braun-Menendez. 1965, Buenos Aires. zit.n.

55 FISHER, E. — Correlation of juxtaglomerular granulation, pressor activity, and enzymes of macula densa in experimental hypertension. Lab.Invest. 10, 707 (1961)

56 FISHER, E.R. — Lysosomal Nature of juxtaglomerular granules. Science 152, 1752 (1966)

57 FISHER, E., H.Z. KLEIN — Effect of sodium on juxtaglomerular index and zona glomerulosa in experimental nephrosis. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 114, 541 (1963)

58 FISHER, E.R., M. TAMURA — Effect of aldosterone on juxtaglomerular index and zona glomerulosa of normotensive and hypertensive rats. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 118, 402 (1965)

59 FRIEDBERG, E.C. — Distribution of juxtaglomerular granules. A study of mice on a salt-restricted diet. Arch.Path. 80, 621 (1965)

60 FRIEDBERG, L., M. LANDOWNE, S. RODBARD — Effect on arterial blood pressure following release of acute complete bilateral occlusion of the renal artery and vein. Amer.J.Physiol. 129, 358 (1940)

61 GARBER, B.S., F.W. McCOY, E.R. HAYES, B.H. MARKS — Pharmacological studies on the renal juxtaglomerular apparatus. Arch. int.pharmacodyn. 121, 275 (1959)

62 GILL, J.R., F.C. BARTTER — Adrenergic nervous system in sodium metabolism. II. Effects of guanethidine on the renal response to sodium deprivation in normal man. New Engl.J.Med. 275, 1466 (1966)

63 GOLDBLATT, H., J. LYNCH, R.F. HANZAL, W.W. SUMMERVILLE — Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood blood pressure by means of renal ischemia. J.exp.Med. 59, 347 (1934)

64 GOORMAGHTIGH, N. — Les segments neuro-myo-artériels juxtaglomérulaires du rein. Arch.Biol.(Paris) 43, 575 (1932)

65 GOORMAGHTIGH, N. — La présance de cellule endocrines dans la paroi des artérioles du rein et leur comportement dans l'ischémie rénale. C.R.Soc.Biol. (Paris) 132, 465 (1939)

66 GOORMAGHTIGH, N. — Histological changes in the ischemic kidney with special reference to the juxtaglomerular apparatus. Amer.J.Path. 16, 409 (1940)

67 GOORMAGHTIGH, N. — Vascular and circulatory changes in the renal cortex in the anuric crush syndrome. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 59, 303 (1945)

68 GOORMAGHTIGH, N. — The renal arteriolar changes in the anuric crush syndrome. Amer.J.Path. 23, 513 (1947)

69 GOORMAGHTIGH, N. — De morphologie van de oligurische en anurische Nier. Neder.Tjidschr.Geneesk. 96, 1384 (1952)

70 GOORMAGHTIGH, N., K.S. GRIMSON — Vascular changes in renal ischemia cell mitosis in the media of arteries. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 42, 277 (1939)

71 GOORMAGHTIGH, N., H. HANDOVSKY — Effect of vitamin D_2 (calciferol) on the dog. Arch.Path. 26, 1144 (1938)

72 GORDON, D.S., P.H. SULLIVAN — Acute effect of overtransfusion on plasma-renin activity in the rat. Endocrinology 85, 341 (1969)

73 GROSS, F. — Renin und Hypertensin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe? Klin.Wschr. 36, 693 (1958)

74 GROSS, F. — Physiologie und Pathologie des Renin-Angiotensin-Systems. In: SCHWIEGK, H. (Hrsg.): Handbuch der inneren Medizin. Bd.8/II, 5.Aufl. 1968, Berlin-Heidelberg-New York.

75 GROSS, F., H. BRUNNER, M. ZIEGLER — Renin-angiotensin-system, aldosterone and sodium balance. Rec.Progr.Hormone Res. 21, 119 (1965)

76 GUYTON, A.C. J.B. LANGSTON, G. NAVAR — Theory for renal autoregulation by feedback at the juxtaglomerular apparatus. Circulat.Res. 14/15,Suppl.I,188 (1964)

77 HARTROFT, P.M. — Juxtaglomerular cells as the source of renin. In: Aktuelle Probleme der Nephrologie (hrsg.v.F. KRÜCK) 1966, Berlin-Heidelberg-New York: Springer

78 HARTROFT, P.M. — Juxtaglomerular cells. Circulat. Res. 12, 525 (1963)

79 HARTROFT, P.M., W.S. HARTROFT — Studies on renal juxtaglomerular cells. I. Variations produced by sodium chloride and desoxycorticosterone acetate. J.exp.Med. 97, 415 (1953)

80 HARTROFT, P.M., L.E. SUTHERLAND, W.S. HARTROFT — Juxtaglomerular cells as the source of renin. Further studies with fluorescent antibody technique and the effect of passive transfer of antirenin. Canad.Med.Ass.J. 90, 163 (1964)

81 HARTWICH, A. — Der Blutdruck bei experimenteller Urämie und partieller Nierenausscheidung. Zschr.ges.exp.Med. 69, 462 (1930)

82 HARTWICH, A., G. HESSEL — Experimentelle Untersuchungen zur Kreislaufwirkung körpereigener Stoffe. Zbl.inn.Med. 53, 612 (1932)

83 HATT, P.Y., M. DVOJAKOVIC, P. CORNET — Contribution de la microscopie électronique a l'étude du méchanisme de l'hypertension artérielle expérimentale d'origine rénale II.- L'ischémie rénale chez le lapin. Path.-Biol.(Paris) 10, 23 (1962)

84 HATT, P.Y., F. PERCHERON, Y. ALLAIRE, H. KERNEC, Y. LAFON, B. ROQUES, J. GROSSETETE, H. GUILLEMONT
Contribution de la microscopie électronique á l'etude du mecanisme de l'hypertension artérielle expérimentale d'origine rénale. III. Le rein dans la surcharge en désoxycorticosteronè chez le rat.
Path.-Biol. 11, 417 (1963)

85 HAYES, J.M., J.M.B. O'CONNELL, L. SIEGEL, F.H. PRYCE, G.E. SCHREINER
Fed.Proc. 27, 629 (1968) zit.n. 108

86 HAYNES, F.W., P.H. FORSHAN, D.M. HUME
Effects of ACTH, cortisone, desoxycorticosterone and epinephrine on the plasma hypertensinogen and renin concentration of dogs.
Amer.J.Physiol. 172, 275 (1953)

87 HEINZEL, W.
Die Entstehung des braunen Pigments.
Frankf.Zschr.Path. 70, 724 (1960)

88 HELMCHEN, U.
persönliche Mitteilung.

89 HELMCHEN, U., . BARO
in Vorbereitung.

90 HENDLEY, D.D., A.S. MILDVAN, M.C. REPORTER, B.C. STREHLER
The properties of isolated human cardiac age pigment. I. Preparation and physical properties.
J.Geront. 18, 144 (1963)

91 HENRY, L.N., C.E. LANE, M. KASHGARIAN
Micropuncture studies of the pathophysiology of acute renal failure in the rat.
Lab.Invest. 19, 309 (1968)

92 HESS, R., F. GROSS
Glucose-6-phosphate dehydrogenase and renin in kidneys of hypertensive or adrenalectomized rats.
Amer. J.Physiol. 197, 869 (1959)

93 HESSEL, G., A. HARTWICH
Experimentelle Untersuchungen zur Kreislaufwirkung körpereigener Stoffe. II.Teil: Chemische Eigenschaften des blutdrucksteigernden Prinzips in Nierenautolysaten.
Zbl.inn.Med. 53, 626 (1932)

94 HIRASHIMA, K., F. TAKAKU — Experimental studies on erythropoietin II. The relationship between juxtaglomerular cells and erythropoetin. Blood 20, 1 (1962)

95 JANIGAN, D.T. — Fluorochrome staining of juxtaglomerular cell granules. Arch.Path. 79, 370 (1965)

96 KATZ, Y.J., P.R. PATEK, S. BERNICK — Effect of angiotensin on juxtaglomerular cells and vessels of the kidney. Circulat.Res. 11, 955 (1962)

97 KOHLHARDT, M., D. VOTH — Über funktionelle Beziehungen zwischen der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde und den epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Niere aus morphologischer Sicht. Zschr.ges.exp.Med. 136, 361 (1963)

98 KOHLSTAEDT, K.G., I.H. PAGE — The liberation of renin by perfusion of kidneys following reduction of pulse pressure. J.exp.Med. 72, 201 (1940)

99 KOKOT, F., J. KUSKA — Plasma renin activity in acute renal insufficiency. Nephron 6, 115 (1969)

100 LARAGH, J.H. — Dependence of the vasoactivity of angiotensin on the state of sodium balance. In: L'hypertension arterielle (P. MILLIEZ et P. TCHERDAKOFF, eds.), p.92. 1966, Paris: L'Expansion scientifique Francaise

101 LATTA, H., A.B. MAUNSBACH — The juxtaglomerular apparatus as studied electron microscopically. J.Ultrastruct.Res. 6, 547 (1962)

102 LEVER, A.F., W.S. PEART — Renin and angiotensin-like activity in renal lymphe. J.Physiol.(London) 160, 548 (1962)

103 LEWIS, H.A., S.D. LEO, M. PRINZMETAL — The effect of reestablishment of circulation in completely ischemic kidneys upon the blood pressure of cats, dogs and rats. Am.Heart J. 21, 319 (1941)

104	MAILLET, M.	L'appareil de GOLGI et le chondriom de la macula densa. C.R.Soc.Biol.(Paris) 152, 560 (1958)
105	MARKS, B.H., B.G. GARBER, F.W. McCOY	The juxtaglomerular apparatus as an extrarenal site of ACTH action. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 105, 593 (1960)
106	MASSON, G.M.C., S. YAGI, C. KASHII, E.R. FISHER	Further obsérvations on juxtaglomerular cells and renal pressor activity in experimental hypertension. Lab.Invest. 13, 321 (1964)
107	MASSON, G.M.C., C. KASHII, M. MATSUNAGA, I.H. PAGE	Hypertensive vascular disease induced by heterologous renin. Circulat.Res. 18, 219 (1966)
108	Mc DONALD, F.D., G. THIEL, D.R. WILSON, G.F. DIBONA, D.E. OKEN	The prevention of acute renal failure in the rat by long-term saline loading: A possible Role of the renin-angiotensin axis. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 131, 610 (1969)
109	Mc GIFF, J.G., K.D. ITZKOVITZ	Loss of the renal vasoconstrictor activity of angiotensin II during renal ischemia. J.clin.Invest. 43, 2359 (1964)
110	Mc KENZIE, J.K., M.R. LEE, W.F. COOK	Effect of hemorrhage on arterial plasma renin activity in the rabbit. Circulat.Res. 19, 269 (1966)
111	Mc MANUS, J.F.A.	The juxtaglomerular complex. Lancet 1942/II, 394.
112	Mc MANUS, J.F.A.	Further observations on the glomerular root of the vertebrate kidney. Quart.J.micr.Sci. 88, 39 (1947)
113	MEYER, D.	Morphometrische Untersuchungen an juxtaglomerulärem Apparat und Macula densa menschlicher Nieren bei verschiedenen Erkrankungen. Versuch einer Korrelation von Struktur und Funktion. Habilitationsschrift 1969, Tübingen (im Druck)

114	MEYER, D., P.J. MITTMEYER	Relationship between serum-sodium concentration, hematocrit and juxtaglomerular granulation index of the mouse kidney. In: Progress in Nephrology (ed.by PETERS, G. and F. ROCH-RAMEL) 1969, Berlin-Heidelberg-New York: Springer
115	MEYER, P., J. MENARD, J.M. ALEXANDRE, B. WEIL	Correlations between plasma renin, hematocrit and natriuresis. Rev.Can.Biol. 25, 111 (1966)
116	MILLER, G., P.M. HARTROFT	Renal juxtaglomerular cells in acute dietary sodium deficiency. Fed.Proc. 20, 404 (1961)
117	de MUYLDER, C.C.	The neurality of the kidney. 1952, Oxford: Blackwell
118	NAIRN, R.C., K.B. FRAZER, C.S. CHADWICK	The histological localization of renin with fluorescent antibody. Brit.J.exp.Path. 40, 155 (1959)
119	OBERLING, C., P.Y. HATT	Ultrastructure de l'appareil juxtaglomérulaire du rat. C.R.Acad.Sci. 250, 929 (1960)
120	OBERLING, Ch., P.Y. HATT	Etude de l'appareil juxtaglomérulaire du rat au microscope électronique. Ann.Anat.Path. 5, 441 (1960)
121	ODA, M., M. ZIEGLER	Reningehalt der Nieren und des Blutes bei Kochsalzentzug und im Durst. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. Pharmak. 251, 174 (1965)
122	OKKELS, H.	La zone angiotrope du segment III du tube urinaire des mammifères. Bull.histol.techn.micr. 27,145 (1950)
123	OTTO, H., M. GEMAEHLICH	Studien über die Macula densa. Frankf.Z.Path. 67, 232 (1956)
124	PEARSE,	Histochemistry. 2nd ed. 1961, London: Churchill
125	PEART, W.S.	Renin and hypertension. Ergebn.Physiol. 50, 409 (1959)

126 PITCOCK, J.A., P.M. HARTROFT
The juxtaglomerular cells in man and their relationship to the level of plasma sodium and to the zona glomerulosa of the adrenal cortex. Amer.J.Path. 34, 863 (1958)

127 PITCOCK, J.A., P.M. HARTROFT, L.N. NEWMARK
Increased renal pressor activity (renin) in sodium deficient rats and correlation with juxtaglomerular granulation. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 100,868 (1959)

128 PRADO, J.L., Z.P. PICARELLI, R. KUPPER, E.S. PRADO, J.R. VALLE
Renin content of systemic blood of rats with desoxycorticosterone and metacorticoid hypertension. Circulat.Res. 2, 359 (1954)

129 PRINZMETAL, M., B. FRIEDMAN
Pressor effect of kidney extracts from patients and dogs with hypertension. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 35, 122 (1936)

130 PRINZMETAL, M., H. LEWIS, S. LEO
Etiology of hypertension due to complete renal ischemia. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 43, 696(1940)

131 QUINBY, W.C., L. DEXTER, J.A. SANDMEYER, F.W. HAYNES
Renal humoral pressor mechanismus in man; effect of transitory complete constriction of human renal artery on blood pressure and on concentration of renin, hypertensinogen and hypertensinase of renal arterial and venous blood, with animal observations. J.clin.Invest. 24, 69 (1945)

132 REEVES, G., S.C. SOMMERS
Sensivity of renal macula densa to urinary sodium. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 120, 324 (1965)

133 REEVES, G., L.M. LOWENSTEIN, S.C. SOMMERS
The macula densa and juxtaglomerular body in cirrhosis. Arch.intern.Med. 112, 708 (1963)

134 REGOLI, D.
Reningehalt der Niere bei nephrogener Hypertension der Ratte. Naunyn Schmiedebergs Arch.exp.Path. Pharmak. 243, 358 (1962)

135 ROSENFELD, S., R. KRAUS, A. McCULLEN — Effect of renin, ischemia and plasma protein loading on the isolated perfused kidney. Amer.J.Physiol. 209, 835 (1965)

136 ROUILLER, C., A.F. MULLER (ed.) — The kidney. Vol.I, p.135. 1969, New York and London: Academic press

137 SCHAECHTELIN, G., F. CHOMETY, G. PETERS — zit. n. 138

138 SCHAECHTELIN, G., B. RIEDEL — Renin-Aktivität in Nieren ohne "Renin-Granula". Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. Pharmak.. 255, 65 (1966)

139 SCHLOBIS, — persönliche Mitteilung.

140 SCHLOSSER, V., R. HUBMANN — Über das Verhalten der Macula densa bei bestimmten Funktionszuständen der Niere. Frankf.Zschr.Path. 68, 677 (1958)

141 SCHNERMANN, J., W. NAGEL, K. THURAU — Die frühdistale Na-Konzentration in Rattennieren nach renaler Ischämie und hämorrhagischer Hypotension. Pflügers Arch.ges.Physiol. 287,296(1966)

142 SCHRÖDER, E., W. HERMS, E. WETZELS, T. DUME, B. GRABENSEE — Plasma-Renin bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz und Hämodialyse. Dtsch.Med.Wschr. 94, 2262 (1969)

143 SCHUBERT, G.E. — Die pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. Ergebn.path.Anat. 49, 1 (1968)

144 SCHUBERT, G.E., U. HELMCHEN, P. REIFFERSCHEID — Morphologische Befunde der Nieren nach temporärer Ischämie bei unterschiedlichem Granulationsindex der juxtaglomerulären Zellen. Verh.dtsch.Ges.Path. 51, 308 (1967)

145 SELYE, H., M. STONE — Pathogenesis of the cardiovascular and renal changes which usually accompany malignant hypertension. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 52, 190 (1946)

146 SKINNER, S.L., J.W. McCUBBIN, I.H. PAGE — Control of renin secretion. Circulat.Res. 15, 64 (1964)

147 SIMPSON, F.O. — The time sequences of changes in juxtaglomerular granulation in rats with inducted narrowing of one renal artery. Lab.Invest. 14, 173 (1965)

148 SZALAY, K.S. — Renin content of the rat kidneys after prolonged treatment with formalin or ACTH. Endokrinologie 50, 32 (1966)

149 TAQUINI, A.C. — Estimation of renin content of the kidney in normal animals and in different experimental conditions. Transact. 4.Conf.Fact.Regul. Blood Press. 4, 209 (1950)

150 TAQUINI, A.C., E. BRAUN-MENENDEZ — Liberación de la renina por el rinón totalmente isquemiado. Rev.Soc.argent.de biol. 17, 465 (1941)

151 TARAZI, R.C., H.P. DUSTAN, E.D. FROHLICH — Relation of plasma to interstitial fluid volume in essential hypertension. Circulation 40, 357 (1969)

152 THOENES, W. — Zur Feinstruktur der Macula densa im Nephron der Maus. Z.Zellforschg. 55, 468 (1961)

153 THOENES, W. — Mikromorphologie des Nephron nach temporärer Ischämie. 1964, Stuttgart: Thieme

154 THURAU, K. — Fundamentals of renal circulation. In: Proc. 2nd Intern.Congr.Nephrol. Excerpta med. (Amsterdam) Congr. Ser.No 78, 51 (1964)

155 THURAU, K. — Die intrarenale Rolle des Renin-Angiotensin-Systems für die Regulation des Glomerulumfiltrats und der Natriumausscheidung. In: Aktuelle Probleme der Nephrologie (hrsg.v.F.KRÜCK) 1966, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer

156 THURAU, K., G. HENNE — Die transmurale Druckdifferenz der Widerstandsgefäße als Parameter der Widerstandsregulierung der Niere. Pflügers Arch.ges.Physiol. 279, 156 (1964)

157 THURAU, K., J. SCHNERMANN — Die Natrium-Konzentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsuntersuchungen). Klin.Wschr. 43, 410 (1965)

158 TOBIAN, L. — Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension. Physiol.Rev. 40, 280 (1960)

159 TOBIAN, L. — Physiology of juxtaglomerular cells. Ann.int.Med. 52, 395 (1960)

160 TOBIAN, L. — Relationship of juxtaglomerular apparatus to renin and angiotensin. Circulation 25, 189 (1962)

161 TOBIAN, L. — Sodium, renal arterial distension and the juxtaglomerular apparatus. Canad.Med.Ass.J. 90, 160 (1964)

162 TOBIAN, L., J. JANECEK, A. TOMBOULIAN — Correlation between granulation of juxtaglomerular cells and extractable renin in rats with experimental hypertension. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 100, 94 (1959)

163 TRUETA, J., E. BARCLAY, P.M. DANIEL, K.F. FRANKLIN — Studies of the renal circulation. 1948, Oxford: Blackwell

164 TURGEON, C., S.C. SOMMERS — Juxtaglomerular cell counts and human hypertension. Amer.J.Path. 38, 227 (1961)

165 TU, W.H. — Plasma-renin-activity in acute tubular necrosis and other renal diseases associated with hypertension. Circulation 31, 686 (1965)

166 VANDER, A.J. Nature of the stimulus for renin secretion in anesthetized dogs. Hypertension (Am.Heart Ass. Monograph) 13, 126 (1965)

167 VANDER, A.J., J.R. LUCIANO Effects of mercurial diuresis and acute sodium depletion on renin release in dog. Amer.J.Physiol. 212, 651 (1967)

168 VANDER, A.J. Control of renin release. Physiol.Rev. 47, 359 (1967)

169 VIKHERT, A.M., Y.A.SEREBROVSKAYA Localization of renin in kidneys of healthy peoples and animals. Fed.Proc. 23, 178 (1964)

170 WARREN, B., A.G. JOHNSON, S.W. HOOBLER Characterisation of the renin-antirenin system. J.exp.Med. 123, 1109 (1966)

171 WHITE, F.N. Control of renin secretion in the dog. Circulation 32, Suppl.II, 219 (1965)

172 ZAMBONI, L., C. de MARTINO A re-evaluation of the "mesangial" cells. 6th. Intern.Congr.Electron Microscopy. Kyoto (Japan) 1966, p.671

173 ZIEGLER, M., F. GROSS Effect of blood volume changes on renin-like activity in blood. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 116, 774(1964)

174 ZOLLINGER, H.U. Niere und ableitende Harnwege. In: Spezielle pathologische Anatomie (Hrsg. DOERR, W. und E. UEHLINGER), Bd.3, S.144, 1966, Berlin-Heidelberg-New York: Springer

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor BOHLE für seine großzügige und verständnisvolle Förderung und seine stets rege Anteilnahme am Fortschreiten der Arbeit zu danken.

Herrn Oberarzt Priv.-Doz. Dr. SCHUBERT, der mir das Thema zur Bearbeitung überließ, schulde ich Dank für das große Maß an Zeit und Geduld, mit dem er mir in mannigfachen Schwierigkeiten durch seinen wertvollen Rat weiterhalf.

Herr Oberarzt Priv.-Doz. Dr. MEYER hat mich durch sachkundige Hinweise beim Studium der Literatur über Struktur und Funktion des juxtaglomerulären Apparates in wirksamer Weise unterstützt und angeregt. Dafür danke ich ihm.

Herrn Dr. med. U. HELMCHEN danke ich herzlich für die hervorragende Zusammenarbeit bei der Durchführung der Experimente und für seine konstruktive Kritik, die mir bei der Abfassung der Arbeit eine wesentliche Hilfe war.

Für die Anleitung und Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung der Ergebnisse danke ich Herrn Dipl.-Math. W. GULBINAT (damals Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen; Direktorin: Frau Prof. Dr. M.-P. GEPPERT).

Die histologischen Präparate wurden von Fräulein S. HELBER und Fräulein LAUFFER hergestellt. Bei der Anfertigung der Reproduktionen hat mich Fräulein E. FINGER unterstützt. Auch ihnen gilt mein herzlicher Dank.

LEBENSLAUF

Am 20. Mai 1940 wurde ich, Peter Wolfram Reifferscheid, als Sohn des Priv.-Doz. Dr. med. habil. Wolfram Reifferscheid und seiner Ehefrau Margot, geb. Kuhl, in Würzburg geboren. Ich besuchte die Grundschule und das Dilthey-Gymnasium in Wiesbaden und von 1953 bis zur Reifeprüfung 1960 Schule und Internat des humanistischen Paul-Schneider-Gymnasiums in Meisenheim/Glan.

1960/61 studierte ich zwei Semester lang Deutsche Literaturgeschichte in München. Dort nahm ich 1961 das Medizinstudium auf. 1962 legte ich die Naturwissenschaftliche, 1963 die Ärztliche Vorprüfung in München ab. Im Wintersemester 1963/64 arbeitete ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Physiologischen Institut der Universität München. Das klinische Studium setzte ich 1964 in Tübingen fort, wo ich im März 1968 das Staatsexamen ablegte.

Als Medizinalassistent arbeitete ich am Pathologischen Institut, an der Chirurgischen Klinik und an der Frauenklinik der Universität Tübingen, auf der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neumünster und auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Urach.

Am 2. Januar 1970 erhielt ich die Approbation als Arzt.